

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Imatinib Actavis 50 mg σκληρά καψάκια  
Imatinib Actavis 100 mg σκληρά καψάκια  
Imatinib Actavis 400 mg σκληρά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Imatinib Actavis 50 mg σκληρά καψάκια  
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg imatinib (ως mesilate).

Imatinib Actavis 100 mg σκληρά καψάκια  
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg imatinib (ως mesilate).

Imatinib Actavis 400 mg σκληρά καψάκια  
Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 400 mg imatinib (ως mesilate).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Imatinib Actavis 50 mg σκληρά καψάκια  
Σκληρό καψάκιο μεγέθους 3 με ελαφρώς κιτρινωπό κάλυμμα και ελαφρώς κιτρινωπό σώμα, το οποίο φέρει εντύπωμα “50 mg” με μαύρο μελάνι.

Imatinib Actavis 100 mg σκληρά καψάκια  
Σκληρό καψάκιο μεγέθους 1 με ελαφρώς πορτοκαλί κάλυμμα και ελαφρώς πορτοκαλί σώμα, το οποίο φέρει εντύπωμα “100 mg” με μαύρο μελάνι.

Imatinib Actavis 400 mg σκληρά καψάκια  
Σκληρό καψάκιο μεγέθους 00 με αδιαφανές κάλυμμα πορτοκαλί χρώματος και σώμα το οποίο φέρει εντύπωμα «100 mg» με μαύρο μελάνι.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Imatinib Actavis ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση

- παιδιατρικών ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) θετική (Ph+) για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (bcr-abl), για τους οποίους η μεταμόσχευση μυελού των οστών δεν θεωρείται θεραπεία πρώτης γραμμής.
- παιδιατρικών ασθενών με ΧΜΛ (Ph+) σε χρόνια φάση μετά από αποτυχία σε θεραπεία με ιντερφερόνη-άλφα ή σε επιταχυνόμενη φάση ή σε βλαστική κρίση.
- ενηλίκων ασθενών με ΧΜΛ (Ph+) σε βλαστική κρίση.
- ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+ ΟΛΛ) μαζί με χημειοθεραπεία.
- ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική Ph+ ΟΛΛ ως μονοθεραπεία.
- ενηλίκων ασθενών με μυελοδυσπλαστικές/μυελοϋπερπλαστικές νόσους (MDS/MPD) που σχετίζονται με γονιδιακές αναδιατάξεις του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα που παράγεται από τα αιμοπετάλια (PDGFR).

- ενηλίκων ασθενών με σοβαρό υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο (HES) και/ή χρόνια ηωσινοφιλική λευχαιμία (CEL) με FIP1L1-PDGFRa αναδιάταξη.

Η αποτελεσματικότητα του imatinib στην έκβαση της μεταμόσχευσης του μυελού των οστών δεν έχει διευκρινισθεί.

Το Imatinib Actavis ενδείκνυται για

- την θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ανεγχείρητο, δερματοϊνόςάρκωμα protuberans (DFSP) και ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον και/ή μεταστατικό DFSP που δεν είναι κατάλληλοι για εγχείρηση.

Στους ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς η αποτελεσματικότητα του imatinib βασίζεται στα συνολικά αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης και στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ΧΜΛ, στα αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης σε Ph+ ΟΛΛ, MDS/MPD, στα αιματολογικά ποσοστά ανταπόκρισης σε HES/CEL και στα αντικειμενικά ποσοστά ανταπόκρισης σε ενήλικες ασθενείς με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό DFSP. Η εμπειρία με imatinib σε ασθενείς με MDS/MPD που σχετίζονται με γονιδιακές αναδιατάξεις του PDGFR είναι πολύ περιορισμένη (βλ. παράγραφο 5.1). Εκτός από τη νεοδιαγνωσθείσα χρόνια φάση της ΧΜΛ, δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες που να καταδεικνύουν κλινικό όφελος ή αυξημένη επιβίωση για αυτές τις νόσους.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά από πεπειραμένο ιατρό στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες και κακοήγη σαρκώματα, όπως ενδείκνυται.

### Δοσολογία

#### Δοσολογία για ΧΜΛ σε ενήλικες ασθενείς

Η συνιστώμενη δόση του imatinib είναι 600 mg/ημέρα για ενήλικες ασθενείς σε βλαστική κρίση. Ως βλαστική κρίση ορίζεται η παρουσία βλαστών  $\geq 30\%$  στο αίμα ή στο μυελό των οστών ή η παρουσία εξωμυελικής νόσου άλλης από την ηπατοσπληνομεγαλία.

Διάρκεια αγωγής: Σε κλινικές μελέτες, η θεραπευτική αγωγή με imatinib συνεχίστηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Το αποτέλεσμα της διακοπής της αγωγής μετά την επίτευξη πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης δεν έχει διερευνηθεί.

Αυξήσεις της δόσης από 600 mg σε 800 mg το μέγιστο (400 mg χορηγούμενα 2 φορές ημερησίως) σε ασθενείς με βλαστική κρίση χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο και σοβαρής, που δεν σχετίζεται με τη λευχαιμία, ουδετεροπενίας ή θρομβοπενίας στις ακόλουθες περιπτώσεις: εξέλιξη της νόσου (σε οποιοδήποτε στάδιο), αποτυχία να επιτευχθεί μια ικανοποιητική αιματολογική ανταπόκριση μετά από τουλάχιστον 3 μήνες θεραπευτικής αγωγής, αποτυχία να επιτευχθεί κυτταρογενετική ανταπόκριση μετά από 12 μήνες θεραπευτικής αγωγής, ή απώλεια προηγούμενης επίτευξης αιματολογικής ανταπόκρισης και/ή κυτταρογενετικής ανταπόκρισης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά μετά την κλιμάκωση της δόσης, δεδομένης της πιθανότητας για αυξημένη εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων στις υψηλότερες δοσολογίες.

#### Δοσολογία για ΧΜΛ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Η δοσολογία σε παιδιά θα πρέπει να καθορίζεται με βάση την επιφάνεια σώματος ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Σε παιδιά με ΧΜΛ σε χρόνια φάση και σε επιταχυνόμενη φάση ΧΜΛ συνιστάται δόση των  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  την ημέρα (να μην γίνεται υπέρβαση των 800 mg). Η αγωγή μπορεί να χορηγηθεί ως μια εφ'άπαξ ημερήσια δόση ή εναλλακτικά η ημερήσια δόση μπορεί να διαιρεθεί σε 2 χορηγήσεις, μια το πρωί και μια το βράδυ. Η συνιστώμενη δοσολογία, προς το παρόν, βασίζεται σε μικρό αριθμό παιδιατρικών ασθενών (βλ. παραγράφους 5.1 και 5.2). Δεν υπάρχει εμπειρία με τη θεραπευτική αντιμετώπιση παιδιών ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Αύξηση της δόσης από  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  ημερησίως σε  $570 \text{ mg}/\text{m}^2$  ημερησίως (χωρίς να γίνεται υπέρβαση

της συνολικής δόσης των 800 mg) μπορεί να εξετασθεί σε παιδιά σε περίπτωση απουσίας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και απουσίας σοβαρής ουδετεροπενίας ή θρομβοκυτταροπενίας που δεν σχετίζεται με λευχαιμία στις ακόλουθες περιπτώσεις: εξέλιξη της νόσου (οποιαδήποτε χρονική στιγμή), αποτυχία να επιτευχθεί ικανοποιητική αιματολογική ανταπόκριση μετά από τουλάχιστον 3 μήνες αγωγής, αποτυχία να επιτευχθεί κυτταρογενετική ανταπόκριση μετά από 12 μήνες αγωγής ή απώλεια μιας προηγούμενης αιματολογικής και/ή κυτταρογενετικής ανταπόκρισης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά μετά από κλιμάκωση της δόσης λόγω της πιθανότητας για αυξημένο ενδεχόμενο ανεπιθύμητης ενέργειας σε υψηλότερες δόσεις.

#### Δοσολογία για Ph+ ΟΑΛ σε ενήλικες ασθενείς

Η συνιστώμενη δόση του imatinib είναι 600 mg/ημέρα για ενήλικες ασθενείς με Ph+ ΟΑΛ. Αιματολόγοι ειδικοί στη διαχείριση αυτής της νόσου θα πρέπει να επιβλέπουν την αγωγή κατά τη διάρκεια όλων των φάσεων της αγωγής.

Θεραπευτικό σχήμα: Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, το imatinib έχει δείχθει να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές όταν χορηγείται σε δόση 600 mg/ημέρα σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία κατά τη φάση εφόδου, στις φάσεις εδραίωσης και συντήρησης της χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1) σε ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΟΑΛ. Η διάρκεια της θεραπείας με imatinib μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με το επιλεγθέν θεραπευτικό πρόγραμμα αλλά γενικά οι μεγαλύτερες σε χρόνο εκθέσεις στο imatinib έχουν αποδώσει καλύτερα αποτελέσματα.

Σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική Ph+ ΟΑΛ, η μονοθεραπεία με imatinib στα 600 mg/ημέρα είναι ασφαλής, αποτελεσματική και μπορεί να χορηγείται μέχρι να εμφανισθεί βελτίωση της νόσου.

#### Δοσολογία για Ph+ ΟΑΛ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Η δοσολογία σε παιδιά θα πρέπει να καθορίζεται με βάση την επιφάνεια σώματος (mg/m<sup>2</sup>). Σε παιδιά με Ph+ ΟΑΛ συνιστάται δόση των 340 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα (να μην γίνεται υπέρβαση των 600 mg).

#### Δοσολογία για MDS/MPD

Η συνιστώμενη δόση του imatinib είναι 400 mg/ημέρα για ενήλικες ασθενείς με MDS/MPD.

Διάρκεια αγωγής: Στη μοναδική κλινική μελέτη που διεξήχθη έως τώρα, η αγωγή με imatinib συνεχίστηκε έως την εξέλιξη της νόσου (βλ. παράγραφο 5.1). Τη χρονική στιγμή της ανάλυσης, η διάμεση διάρκεια αγωγής ήταν 47 μήνες (24 ημέρες - 60 μήνες).

#### Δοσολογία για HES/CEL

Η συνιστώμενη δοσολογία του imatinib είναι 100 mg/ημέρα για ενήλικες ασθενείς με HES/CEL

Αύξηση της δόσης από 100 mg σε 400 mg μπορεί να ληφθεί υπόψη σε απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών εάν οι εξετάσεις καταδεικνύουν μια ανεπαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία.

Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται για όσο ο ασθενής εξακολουθεί να έχει όφελος.

#### Δοσολογία για DFSP

Η συνιστώμενη δόση του imatinib είναι 800 mg/ημέρα για ενήλικες ασθενείς με DFSP.

#### Ρύθμιση της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

##### Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Εάν μια σοβαρή μη αιματολογική ανεπιθύμητη ενέργεια αναπτυχθεί με τη χρήση του imatinib, η αγωγή θα πρέπει να αποσυρθεί μέχρις ότου επιλυθεί το γεγονός. Κατόπιν η αγωγή μπορεί να επαναληφθεί καταλλήλως, ανάλογα με την αρχική σοβαρότητα του γεγονότος.

Εάν παρουσιασθούν αυξήσεις της χολερυθρίνης μεγαλύτερες από το τριπλάσιο του ανώτερου ορίου της φυσιολογικής τιμής ή των ηπατικών τρανσαμινασών μεγαλύτερες από το πενταπλάσιο των φυσιολογικών τιμών, το imatinib θα πρέπει να αποσυρθεί μέχρις ότου τα επίπεδα χολερυθρίνης επανέλθουν σε λιγότερο

από 1,5 φορά του ανωτέρου ορίου της φυσιολογικής τιμής και τα επίπεδα τρανσαμινασών σε αύξηση μικρότερη από 2,5 φορές του ανωτέρου φυσιολογικού ορίου. Η αγωγή με imatinib μπορεί να συνεχισθεί σε μειωμένη ημερήσια δόση. Στους ενήλικες η δόση πρέπει να μειωθεί από 400 mg σε 300 mg ή από 600 mg σε 400 mg ή από 800 mg σε 600 mg και στα παιδιά από 340 σε 260 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα.

*Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες*

Συνιστάται μείωση της δόσης ή διακοπή της αγωγής για σοβαρή ουδετεροπενία και θρομβοκυττοπενία, όπως ενδείκνυται στον παρακάτω πίνακα.

Προσαρμογές της δόσης για ουδετεροπενία και θρομβοπενία:

HES/CEL (δόση έναρξης 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 <sup>9</sup> /L	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Διακοπή του imatinib μέχρι ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/L και αιμοπετάλια ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/L.</li> <li>2. Επανάληψη αγωγής με το imatinib στη προηγούμενη δόση (δηλ. πριν σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση).</li> </ol>
MDS/MDP (δόση έναρξης 400 mg) HES/CEL (στη δόση των 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 <sup>9</sup> /L	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Διακοπή του imatinib μέχρι ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/L και αιμοπετάλια ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/L.</li> <li>2. Επανάληψη αγωγής με το imatinib στη προηγούμενη δόση (δηλ. πριν σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση).</li> <li>3. Σε περίπτωση επανεμφάνισης ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/L και/ή αιμοπετάλια &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/L, επανάληψη βήματος 1 και επανέναρξη imatinib στη μειωμένη δόση των 300 mg.</li> </ol>
Χρόνια φάση ΧΜΛ σε παιδιατρικούς ασθενείς (στη δόση 340 mg/m <sup>2</sup> )	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 <sup>9</sup> /L	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Διακοπή του imatinib μέχρι ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/L και αιμοπετάλια ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/L.</li> <li>2. Επανάληψη αγωγής με imatinib στην προηγούμενη δόση (δηλ. πριν σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση).</li> <li>3. Σε περίπτωση επανεμφάνισης ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/L και/ή αιμοπετάλια &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/L, επανάληψη βήματος 1 και επανέναρξη imatinib στη μειωμένη δόση των 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
ΧΜΛ σε βλαστική κρίση και Ph+ ΟΛΛ (δόση έναρξης 600 mg)	<sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L και/ή αιμοπετάλια < 10 x 10 <sup>9</sup> /L	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Έλεγχος εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με λευκοπενία (με στερνική παρακέντηση ή βιοψία).</li> <li>2. Εάν η κυτταροπενία δεν σχετίζεται με λευχαιμία, μείωση δόσης imatinib στα 400 mg.</li> <li>3. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 2 εβδομάδες, επιπλέον μείωση στα 300 mg.</li> <li>4. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 4 εβδομάδες και εξακολουθεί να μη σχετίζεται με λευχαιμία, διακοπή του imatinib μέχρι ANC ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/L και αιμοπετάλια ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/L, κατόπιν επανέναρξη της αγωγής στα 300 mg.</li> </ol>

Επιταχυνόμενη φάση ΧΜΛ και βλαστική κρίση σε παιδιατρικούς ασθενείς (δόση έναρξης 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L και/ή αιμοπετάλια < 10 x 10 <sup>9</sup> /L	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Έλεγχος εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με λευκοπενία (με στερνική παρακέντηση ή βιοψία).</li> <li>2. Εάν η κυτταροπενία δεν σχετίζεται με λευχαιμία, μείωση δόσης imatinib στα 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>3. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 2 εβδομάδες, επιπλέον μείωση στα 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>4. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 4 εβδομάδες και εξακολουθεί να μη σχετίζεται με λευχαιμία, διακοπή του imatinib μέχρι ANC ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/L και αιμοπετάλια ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/L, κατόπιν επανέναρξη της αγωγής στα 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
DFSP (στη δόση των 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 <sup>9</sup> /L	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Διακοπή του imatinib μέχρι ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/L και αιμοπετάλια ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/L.</li> <li>2. Επανάληψη της αγωγής με το imatinib στα 600 mg.</li> <li>3. Σε περίπτωση επανεμφάνισης ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/L και/ή αιμοπετάλια &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/L, επανάληψη βήματος 1 και επανέναρξη imatinib στη μειωμένη δόση των 400 mg.</li> </ol>
ANC = απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων <sup>a</sup> που εμφανίζεται μετά από τουλάχιστον 1 μήνα θεραπείας		

### Ειδικοί πληθυσμοί

**Παιδιατρική χρήση:** Δεν υπάρχει εμπειρία στα παιδιά με ΧΜΛ ηλικίας κάτω των 2 ετών και με Ph+ ΟΛΛ ηλικίας κάτω του 1 έτους (βλέπε παράγραφο 5.1). Η εμπειρία σε παιδιά με MDS/MPD, DFSP και HES/CEL είναι πολύ περιορισμένη.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του imatinib σε παιδιά με MDS/MPD, DFSP και HES/CEL ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί σε κλινικές δοκιμές. Τα διαθέσιμα δεδομένα που έχουν δημοσιευθεί περιγράφονται στην παράγραφο 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

**Ηπατική ανεπάρκεια:** Το imatinib μεταβολίζεται κυρίως μέσω του ήπατος. Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να χορηγείται ημερησίως η ελάχιστη συνιστώμενη δόση των 400 mg. Η δόση μπορεί να μειωθεί εάν δεν είναι ανεκτή (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.2).

Κατάσταση της ηπατικής δυσλειτουργίας:

Ηπατική δυσλειτουργία	Εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας
Ήπια	Ολική χολερυθρίνη: = 1,5 ULN AST: > ULN (μπορεί να είναι φυσιολογική ή < ULN εάν η ολική χολερυθρίνη είναι > ULN)
Μέτρια	Ολική χολερυθρίνη: > 1,5–3,0 ULN AST: οποιαδήποτε τιμή
Σοβαρή	Ολική χολερυθρίνη: > 3–10 ULN AST: οποιαδήποτε τιμή

ULN = ανώτατο όριο της φυσιολογικής τιμής για το εργαστήριο

AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

**Νεφρική ανεπάρκεια:** Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε αιμοκάθαρση θα πρέπει να χορηγείται η ελάχιστη συνιστώμενη δόση των 400 mg την ημέρα ως εναρκτήρια δόση. Εντούτοις, σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται προσοχή. Η δόση μπορεί να ελαττωθεί εάν δεν είναι ανεκτή. Εάν είναι ανεκτή, η δόση μπορεί ν' αυξηθεί λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

**Ηλικιωμένοι ασθενείς:** Η φαρμακοκινητική του imatinib δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα. Δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές σχετιζόμενες με την ηλικία σε ενήλικες ασθενείς, σε κλινικές μελέτες στις οποίες πάνω από το 20% των ασθενών που συμπεριελήφθησαν ήταν άνω των 65 ετών. Δεν είναι απαραίτητη ιδιαίτερη δοσολογική σύσταση σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα.

### Τρόπος χορήγησης

Η συνταγογραφούμενη δόση πρέπει να χορηγείται από του στόματος με το γεύμα και ένα μεγάλο ποτήρι νερό για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος γαστρεντερικών ερεθισμών. Οι δόσεις των 400 mg ή των 600 mg θα πρέπει να χορηγούνται μια φορά την ημέρα, ενώ η ημερήσια δόση των 800 mg θα πρέπει να χορηγείται ως 400 mg δύο φορές την ημέρα, το πρωί και το βράδυ.

Για ασθενείς (παιδιά) που δεν μπορούν να καταπιούν τα καψάκια, το περιεχόμενο τους μπορεί να διαλυθεί σ' ένα ποτήρι είτε μεταλλικού νερού είτε χυμού μήλου. Καθώς μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα, και ο πιθανός κίνδυνος για το ανθρώπινο έμβρυο είναι άγνωστος, στις γυναίκες, με δυνατότητα τεκνοποίησης, που ανοίγουν τα καψάκια θα πρέπει να γίνει σύσταση να χειρίζονται το περιεχόμενο με προσοχή και να αποφεύγουν την επαφή με το δέρμα και τα μάτια ή την εισπνοή (βλ. παράγραφο 4.6). Τα χέρια πρέπει να πλένονται αμέσως μετά το χειρισμό ανοικτών καψακίων.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Όταν το imatinib συγχρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, υπάρχει πιθανότητα για φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις. Απαιτείται προσοχή όταν το imatinib λαμβάνεται με αναστολείς προτεάσης, αζολικά αντιμυκητιασικά, συγκεκριμένες μακρολίδες (βλ. παράγραφο 4.5), CYP3A4 υποστρώματα με περιορισμένο θεραπευτικό παράθυρο (π.χ. κικλοσπορίνη, πιμοζίδη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εργοταμίνη, διεργοταμίνη, φεντανύλη, αλφεντανύλη, τερφεναδίνη, βορτεζομίμπη, δοκεταξέλη, κινιδίνη) ή βαρφαρίνη και άλλα παράγωγα κουμαρίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση του imatinib και φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν το CYP3A4 (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη ή *Hypericum perforatum*, γνωστό επίσης ως φυτό St. John's) μπορεί να μειώνει σημαντικά την έκθεση στο imatinib και πιθανά να αυξάνεται ο κίνδυνος θεραπευτικής αποτυχίας. Γι' αυτόν το λόγο η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 και imatinib θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

### Υποθυρεοειδισμός

Κλινικά περιστατικά υποθυρεοειδισμού έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με θυρεοειδοκτομή σε θεραπεία υποκατάστασης με λεβοθυροξίνη κατά τη διάρκεια αγωγής με imatinib (βλ. παράγραφο 4.5). Τα επίπεδα της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH) θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά σε αυτούς τους ασθενείς.

### Ηπατοτοξικότητα

Ο μεταβολισμός του imatinib είναι κυρίως ηπατικός και μόνο το 13% της απέκκρισης γίνεται μέσω των νεφρών. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (ήπια, μέτρια ή σοβαρή) πρέπει να παρακολουθούνται

προσεκτικά οι μετρήσεις του περιφερικού αίματος και των ηπατικών ενζύμων (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2). Πρέπει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με GIST μπορεί να έχουν ηπατικές μεταστάσεις που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ηπατική βλάβη.

Περιστατικά ηπατικής βλάβης συμπεριλαμβανομένων της ηπατικής έκπτωσης και ηπατικής νέκρωσης έχουν παρατηρηθεί με το imatinib. Όταν το imatinib συνδυάζεται με σχήματα χημειοθεραπείας υψηλής δόσης, έχει διαπιστωθεί μια αύξηση στις σοβαρές ηπατικές αντιδράσεις. Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά σε περιπτώσεις που το imatinib συνδυάζεται με χημειοθεραπευτικά σχήματα που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

#### Κατακράτηση υγρών

Περιστατικά σοβαρής κατακράτησης υγρών (πλευριτικό εξίδρωμα, οίδημα, πνευμονικό οίδημα, ασκίτης, επιφανειακό οίδημα) έχουν αναφερθεί σε περίπου 2,5% των νεοδιαγνωσθέντων με ΧΜΛ ασθενών που λαμβάνουν imatinib. Γι' αυτόν το λόγο συνιστάται οι ασθενείς να ζυγίζονται τακτικά. Μια μη αναμενόμενη γρήγορη αύξηση του βάρους θα πρέπει να διερευνάται προσεκτικά και εάν είναι απαραίτητο να λαμβάνονται τα απαραίτητα θεραπευτικά μέτρα και υποστηρικτική φροντίδα. Σε κλινικές μελέτες υπήρξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αυτών των συμβάντων στους ηλικιωμένους ασθενείς και σε εκείνους με προηγούμενο ιστορικό καρδιακής νόσου. Γι' αυτόν τον λόγο απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία.

#### Ασθενείς με καρδιακή νόσο

Οι ασθενείς με καρδιακή νόσο, με παράγοντες κινδύνου καρδιακής έκπτωσης ή ιστορικό νεφρικής έκπτωσης θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και οποιοσδήποτε ασθενής με σημεία ή συμπτώματα που συνάδουν με καρδιακή ή νεφρική έκπτωση θα πρέπει να αξιολογείται και να θεραπεύεται.

Σε ασθενείς με υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο (HES) με λανθάνουσα διήθηση HES κυττάρων εντός του μυοκαρδίου, μεμονωμένες περιπτώσεις καρδιογενούς καταπληξίας/δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας έχουν συσχετιστεί με αποκοκκίωση των HES κυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας με imatinib.

Αναφέρθηκε ότι η κατάσταση κατέστη αναστρέψιμη με τη χορήγηση συστηματικών στεροειδών, τη λήψη μέτρων υποστήριξης του κυκλοφορικού και την προσωρινή διακοπή του imatinib. Αν και καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί όχι συχνά με το imatinib, μια προσεκτική αξιολόγηση της ωφέλειας/κινδύνου της θεραπείας με imatinib θα πρέπει να ληφθεί υπόψη στο πληθυσμό με HES/CEL πριν την έναρξη της θεραπείας.

Οι μυελοδυσπλαστικές/μυελοϋπερπλαστικές νόσοι με γονιδιακές αναδιατάξεις του PDGFR ενδέχεται να σχετίζονται με υψηλά επίπεδα ηωσινοφίλων. Η αξιολόγηση από ειδικό καρδιολόγο, η διενέργεια υπερηχοκαρδιογραφήματος και ο καθορισμός της τροπονίνης στον ορό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με HES/CEL και σε ασθενείς με MDS/MPD που συνδέονται με υψηλά επίπεδα ηωσινοφίλων πριν τη χορήγηση του imatinib. Εάν κάτι είναι μη φυσιολογικό η παρακολούθηση από ειδικό καρδιολόγο και η προφυλακτική χρήση συστηματικών στεροειδών (1-2 mg/kg) για μια έως δύο εβδομάδες ταυτόχρονα με το imatinib θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την έναρξη της θεραπείας.

#### Γαστρεντερικές αιμορραγίες

Στην μελέτη με ασθενείς με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό GIST αναφέρθηκαν γαστρεντερικές και ενδοογκικές αιμορραγίες (βλ. παράγραφο 4.8). Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, δεν έχουν προσδιορισθεί προδιαθεσιών παράγοντες (π.χ. μέγεθος όγκου, εντόπιση όγκου, διαταραχές πήξης) που να θέτουν τους ασθενείς με GIST σε υψηλότερο κίνδυνο για κάποιο από τους δύο τύπους αιμορραγίας. Επειδή η αυξημένη αγγείωση και η τάση για αιμορραγία είναι μέρος της φύσης και της κλινικής πορείας των GIST, οι καθιερωμένες πρακτικές και διαδικασίες πρέπει να εφαρμόζονται σε όλους τους ασθενείς για την παρακολούθηση και αντιμετώπιση της αιμορραγίας.

Επιπλέον, γαστρικού άντρου αγγειακή εκτασία (GAVE), μια σπάνια αιτία της γαστρεντερικής αιμορραγίας, έχει αναφερθεί στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σε ασθενείς με CML, την OLL και άλλες ασθένειες (βλέπε παράγραφο 4.8). Όταν χρειάζεται, μπορεί να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με imatinib.

#### Σύνδρομο λύσης όγκου



Λόγω της πιθανής εμφάνισης του συνδρόμου λύσης όγκου, συνιστάται η αποκατάσταση της κλινικά σημαντικής αφυδάτωσης και η θεραπεία των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέως πριν την έναρξη της χορήγησης του imatinib (βλ. παράγραφο 4.8).

### Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που είναι χρόνιοι φορείς αυτού του ιού έχει εμφανιστεί μετά τη χορήγηση αναστολέων της τυροσινικής κινάσης (TKI) BCR-ABL. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραινοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση.

Οι ασθενείς πρέπει να εξεταστούν για λοίμωξη από τον ιό HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας με Imatinib Actavis. Πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς που αντιδρούν θετικά στην ορολογική ανίχνευση της ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ενεργό νόσο) και σε ασθενείς θετικούς στη λοίμωξη από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή ειδικών στην ηπατική νόσο και τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Οι φορείς του HBV οι οποίοι χρήζουν θεραπείας με το Imatinib Actavis πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας (βλ. παραγράφο 4.8).

### Φωτοτοξικότητα

Η έκθεση στο άμεσο ηλιακό φως πρέπει να αποφεύγεται ή να ελαχιστοποιείται λόγω του κινδύνου φωτοτοξικότητας που σχετίζεται με τη θεραπεία με imatinib. Θα πρέπει να δίδονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε να χρησιμοποιούν μέτρα όπως προστατευτικό ρουχισμό και αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας από τον ήλιο (SPF).

### Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

Οι αναστολείς τυροσίνης κινάσης BCR-ABL (TKIs) έχουν συσχετιστεί με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων περιστατικών για το Imatinib Actavis (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εμφανιστούν εργαστηριακά ή κλινικά ευρήματα που σχετίζονται με TMA σε ασθενή που λαμβάνει Imatinib Actavis, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί και να γίνεται διεξοδική αξιολόγηση για TMA, συμπεριλαμβανομένης της δραστηριότητας ADAMTS13 και του προσδιορισμού του αντισώματος αντι-ADAMTS13. Εάν το αντίσωμα αντι-ADAMTS13 είναι αυξημένο σε συνδυασμό με χαμηλή δραστηριότητα ADAMTS13, η θεραπεία με Imatinib Actavis δεν πρέπει να επαναληφθεί.

### Εργαστηριακές δοκιμασίες

Πλήρεις αιματολογικοί έλεγχοι πρέπει να διεξάγονται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με imatinib. Η θεραπευτική αγωγή με imatinib των ασθενών με ΧΜΛ έχει συσχετισθεί με ουδετεροπενία ή θρομβοπενία. Ωστόσο, η εμφάνιση αυτών των κυτταροπενιών πιθανόν σχετίζεται με το στάδιο της νόσου που αντιμετωπίζεται θεραπευτικά και ήταν πιο συχνές σε ασθενείς με ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση σε σύγκριση με ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση. Η αγωγή με imatinib μπορεί να διακοπεί ή να μειωθεί η δόση, όπως συνιστάται στη παράγραφο 4.2.

Η ηπατική λειτουργία (τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη, αλκαλική φωσφατάση) θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά σε ασθενείς που λαμβάνουν imatinib.

Σε ασθενείς με επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας, η έκθεση του imatinib στο πλάσμα φαίνεται να είναι υψηλότερη από αυτή σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, πιθανόν λόγω του αυξημένου στο πλάσμα επιπέδου της άλφα όξινης γλυκοπρωτεΐνης (AGP), μιας πρωτεΐνης που δεσμεύεται με το imatinib, σε αυτούς τους ασθενείς. Στους ασθενείς με επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να χορηγείται η ελάχιστη δόση έναρξης. Στους ασθενείς με σοβαρή επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Η δόση μπορεί να μειωθεί εάν δεν είναι ανεκτή (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Η μακροχρόνια θεραπεία με imatinib μπορεί να σχετίζεται με μια κλινικά σημαντική μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει, ως εκ τούτου, να αξιολογείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με imatinib και να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με ιδιαίτερη προσοχή

στους ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου για την νεφρική δυσλειτουργία. Εάν παρατηρηθεί νεφρική δυσλειτουργία, η κατάλληλη διαχείριση και η θεραπεία θα πρέπει να συνταγογραφείται σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Έχουν αναφερθεί περιστατικά καθυστέρησης της ανάπτυξης σε παιδιά και προ-έφηβους που λάμβαναν imatinib. Σε μια μελέτη παρατήρησης σε παιδιατρικό πληθυσμό με ΧΜΛ, έχει αναφερθεί μια στατιστικά σημαντική (αλλά με αδιευκρίνιστη κλινική συσχέτιση) μείωση στις διάμεσες βαθμολογίες τυπικής απόκλισης ύψους μετά από 12 και 24 μήνες αγωγής σε δυο μικρά υποσύνολα ανεξάρτητα από την εφηβική κατάσταση ή το φύλο. Συνιστάται η στενή παρακολούθηση της ανάπτυξης των παιδιών που υπόκεινται σε αγωγή με imatinib (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Έκδοχο(α)

##### *Νάτριο*

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά σκληρό κάψακιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

#### **4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

##### Δραστικές ουσίες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του imatinib στο πλάσμα:

Ουσίες που αναστέλλουν τη δραστηριότητα του ισοενζύμου CYP3A4 του κυτοχρώματος P450 (π.χ. αναστολείς προτεάσης όπως ινδιναβίρη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ριτοναβίρη, σακιναβίρη, τελαπρεβίρη, νελφίναβίρη, βοσεπρεβίρη; αζολικά αντιμυκητιασικά περιλαμβανομένων κετοконаζόλης, ιτρακοναζόλης, ποσακοναζόλης, βορικοκοναζόλης; συγκεκριμένες μακρολίδες όπως ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη και τεληθρομυκίνη) μπορεί να μειώσουν το μεταβολισμό και να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του imatinib. Υπήρξε μια σημαντική αύξηση στην έκθεση στο imatinib (η μέση C<sub>max</sub> και η AUC του imatinib ανήλθε σε 26% και 40%, αντίστοιχα) σε υγιείς εθελοντές, όταν συγχρηγήθηκε με μία εφ'άπαξ δόση κετοκοναζόλης (ενός αναστολέα του CYP3A4). Συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται το imatinib με αναστολείς της οικογενείας CYP3A4.

##### Δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώνουν τις συγκεντρώσεις του imatinib στο πλάσμα:

Ουσίες που είναι επαγωγείς της δραστηριότητας του CYP3A4 (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινοτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, φωσφαινοτοΐνη, πριμιδόνη ή *Hypericum perforatum*, γνωστό επίσης ως φυτό St. John's) μπορεί να μειώσουν σημαντικά την έκθεση στο imatinib, αυξάνοντας πιθανά τον κίνδυνο θεραπευτικής αποτυχίας. Προηγούμενη θεραπεία με πολλαπλές δόσεις ριφαμπικίνης, 600 mg ημερησίως, ακολουθούμενη από μια εφ'άπαξ δόση 400 mg imatinib είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της C<sub>max</sub> και AUC(0-∞) κατά τουλάχιστον 54% και 74% των αντίστοιχων τιμών χωρίς θεραπεία με ριφαμπικίνη. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με κακοήθη γλοιώματα που έλαβαν θεραπεία με imatinib όσο λάμβαναν αντιεπιληπτικά φάρμακα επαγωγής ενζύμων (EIAED) όπως καρβαμαζεπίνη, οξυκαρβαζεπίνη και φαινοτοΐνη. Η AUC στο πλάσμα για το imatinib μειώθηκε κατά 73% σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν EIAEDs. Η ταυτόχρονη χρήση της ριφαμπικίνης ή άλλων ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 και του imatinib θα πρέπει να αποφεύγεται.

##### Δραστικές ουσίες που η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα μπορεί να μεταβάλλεται από το imatinib

Το imatinib αυξάνει τη μέση C<sub>max</sub> και την AUC της σιμβαστατίνης (υπόστρωμα του CYP3A4) κατά 2- έως και 3,5-φορές, αντίστοιχα δεικνύοντας μια αναστολή του CYP3A4 από το imatinib. Γι'αυτόν το λόγο συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται το imatinib με υποστρώματα CYP3A4 με στενό θεραπευτικό παράθυρο (π.χ. κυκλοσπορίνη, πιμοζίδη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εργοταμίνη, διεργοταμίνη, φεντανύλη, αλφεντανίλη, τερφεναδίνη, βορτεζομίμη, δοκεταξέλη και κινιδίνη). Το imatinib μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση στο πλάσμα άλλων φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. τριαζολοβενζοδιαζεπίνες, αποκλειστές των διαύλων του διϋδροπυριδινικού ασβεστίου, ορισμένοι αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA, π.χ. στατίνες κλπ).

Λόγω του γνωστού αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας σε σχέση με την χρήση του imatinib, οι ασθενείς που χρειάζονται αντιπηκτικά θα πρέπει να λαμβάνουν χαμηλού μοριακού βάρους ή κλασσική ηπαρίνη, αντί των παραγώγων της κουμαρίνης όπως την βαρφαρίνη.

*In vitro* το imatinib αναστέλλει τη δραστηριότητα του ισοενζύμου CYP2D6 του κυτοχρώματος P450 σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με αυτές που επηρεάζουν τη δραστηριότητα του CYP3A4. Το imatinib στα 400 mg δύο φορές ημερησίως παρουσίασε μια ανασταλτική δράση στο μεταβολισμό της μετοπρολόλης μέσω του CYP2D6 με την  $C_{max}$  και AUC να αυξάνονται κατά περίπου 23% (90%CI [1,16-1,30]). Δεν φαίνεται να είναι απαραίτητες ρυθμίσεις της δόσης όταν το imatinib συγχωρηγείται με υποστρώματα του CYP2D6, εντούτοις συνιστάται προσοχή με τα υποστρώματα του CYP2D6 με στενό θεραπευτικό παράθυρο όπως η μετοπρολόλη. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η κλινική παρακολούθηση σε ασθενείς που λαμβάνουν μετοπρολόλη.

*In vitro*, το imatinib αναστέλλει τη Ο-γλυκουρονίδωση της παρακεταμόλης με τιμή  $K_i = 58,5 \mu\text{mol/L}$ . Η αναστολή αυτή δεν έχει παρατηρηθεί *in vivo* μετά την χορήγηση imatinib 400 mg και παρακεταμόλης 1000 mg. Δεν έχουν μελετηθεί υψηλότερες δόσεις imatinib και παρακεταμόλης.

Συνιστάται, επομένως, προσοχή όταν το imatinib χρησιμοποιείται σε υψηλές δόσεις ταυτόχρονα με παρακεταμόλη.

Σε ασθενείς με θυρεοειδεκτομή που λαμβάνουν λεβοθυροξίνη, η έκθεση του πλάσματος στη λεβοθυροξίνη μπορεί να μειωθεί όταν συγχωρηγείται το imatinib (βλ. παράγραφο 4.4). Γι' αυτόν το λόγο συνιστάται προσοχή. Εντούτοις ο μηχανισμός της παρατηρηθείσας αλληλεπίδρασης είναι προς το παρόν άγνωστος.

Σε ασθενείς με Rh+ ΟΛΛ υπάρχει κλινική εμπειρία συγχωρήγησης του imatinib με χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1) αλλά οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκου με φάρμακο μεταξύ του imatinib και των χημειοθεραπευτικών σχημάτων δεν έχουν καλά χαρακτηριστεί. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του imatinib όπως ηπατοτοξικότητα, μυελοκαταστολή ή άλλες μπορεί να αυξηθούν και έχει αναφερθεί ότι η ταυτόχρονη χρήση με L-ασπαραγινάση θα μπορεί πιθανόν να συσχετισθεί με αυξημένη ηπατοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.8). Γι' αυτόν το λόγο η χρήση του imatinib σε συνδυασμό απαιτεί ιδιαίτερη προφύλαξη.

#### 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να συμβουλευούνται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 15 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Imatinib Actavis.

Κύηση Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από τη χρήση της imatinib σε έγκυες γυναίκες. Υπήρξαν αναφορές μετά την κυκλοφορία για αυτόματες αποβολές και συγγενείς ανωμαλίες σε νεογνά από γυναίκες που έχουν λάβει imatinib. Ωστόσο, μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3) και ο ενδεχόμενος κίνδυνος για το έμβρυο είναι άγνωστος. Το imatinib δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

##### Θηλασμός

Υπάρχει περιορισμένος αριθμός πληροφοριών για τη κατανομή του imatinib στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε δύο γυναίκες που θηλάζαν αποκάλυψαν ότι τόσο το imatinib όσο και ο δραστικός του μεταβολίτης μπορεί να κατανέμονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο βαθμός γάλακτος στο πλάσμα που μελετήθηκε σε ένα μόνο ασθενή καθορίστηκε στο 0,5 για το imatinib και 0,9 για τον μεταβολίτη, υποδηλώνοντας μεγαλύτερη κατανομή του μεταβολίτη στο γάλα. Λαμβάνοντας υπόψη την συνδυαζόμενη συγκέντρωση του imatinib και του μεταβολίτη και την μέγιστη ημερησία πρόσληψη γάλακτος από τα βρέφη, η συνολική έκθεση θα αναμενόταν να είναι χαμηλή (~10% μιας θεραπευτικής δόσης). Παρόλα αυτά, αφού τα αποτελέσματα της έκθεσης του βρέφους σε χαμηλή δόση imatinib είναι άγνωστα, οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 15 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Imatinib Actavis.

### Γονιμότητα

Σε μη κλινικές δοκιμές, δεν επηρεάστηκε η γονιμότητα των θηλυκών και αρσενικών αρουραίων, παρόλο που παρατηρήθηκαν επιδράσεις σε αναπαραγωγικές παραμέτρους (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς που λάμβαναν imatinib, όσον αφορά την επίδραση του στην γονιμότητα και την γαμετογένεση. Ασθενείς οι οποίοι ανησυχούν για την γονιμότητα τους ενώ είναι σε θεραπεία με imatinib πρέπει να συμβουλευθούν τον ιατρό τους.

### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται ότι μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη, θολή όραση ή υπνηλία κατά τη διάρκεια της αγωγής με imatinib. Γι' αυτόν το λόγο συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων.

### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

#### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Ασθενείς με κακοήθειες σε προχωρημένα στάδια μπορεί να έχουν πολυάριθμες, παρεμβαλλόμενες ιατρικές καταστάσεις που είναι η αιτία ανεπιθύμητων αντιδράσεων που είναι δύσκολο να αξιολογηθούν λόγω της ποικιλίας των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο, την εξέλιξη της και τη συγχρόνηση πολυάριθμων φαρμακευτικών προϊόντων.

Σε κλινικές μελέτες με ΧΜΛ, η διακοπή του φαρμάκου, λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων σχετιζόμενων με το φάρμακο, παρατηρήθηκε στο 2,4% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών, στο 4% των ασθενών με όψιμη χρόνια φάση μετά από αποτυχία της θεραπείας με ιντερφερόνη, στο 4% των ασθενών με επιταχυνόμενη φάση μετά από αποτυχία της θεραπείας με ιντερφερόνη και στο 5% ασθενών με βλαστική κρίση μετά από αποτυχία της θεραπείας με ιντερφερόνη. Σε GIST το φάρμακο της μελέτης διακόπηκε στο 4% των ασθενών λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων σχετιζόμενων με το φάρμακο.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες σε όλες τις ενδείξεις, με δύο εξαιρέσεις. Παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μυελοκαταστολή σε ασθενείς με ΧΜΛ απ' ό,τι σε ασθενείς με GIST. Αυτό πιθανόν σχετίζεται με την υποκείμενη νόσο. Στην μελέτη με ασθενείς με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό GIST, 7 (5%) ασθενείς παρουσίασαν CTC βαθμού 3/4 αιμορραγίες από το γαστρεντερικό (3 ασθενείς), αιμορραγίες εντός του όγκου (3 ασθενείς) ή και τις δύο (1 ασθενής). Η εντόπιση των όγκων στο γαστρεντερικό μπορεί να είναι η πηγή των αιμορραγιών του γαστρεντερικού (βλ. παράγραφο 4.4). Οι αιμορραγίες από το γαστρεντερικό και οι αιμορραγίες εντός του όγκου μπορεί να είναι σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ( $\geq 10\%$ ) σχετιζόμενες με το φάρμακο και στις δύο ομάδες ήταν ήπια ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, κόπωση, μυαλγία, μυϊκές κράμπες και εξάνθημα. Τα επιπολής οιδήματα ήταν ένα συχνό εύρημα σε όλες τις κλινικές μελέτες και κύρια περιγράφηκαν ως περικογχικά οιδήματα ή οιδήματα των κάτω άκρων. Παρόλ' αυτά αυτά τα οιδήματα ήταν σπανίως σοβαρά και μπορεί να αντιμετωπισθούν με διουρητικά, άλλα υποστηρικτικά μέτρα ή μειώνοντας τη δόση του imatinib.

Όταν το imatinib συνδυάστηκε με χημειοθεραπεία υψηλής δόσης σε ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ, παρατηρήθηκε παροδική ηπατοτοξικότητα με τη μορφή της αύξησης των τρανσαμινασών και της υπερχολερυθριναϊμίας. Λαμβάνοντας υπόψη την περιορισμένη βάση δεδομένων ασφαλείας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα σε παιδιά είναι συμβατές με το γνωστό προφίλ ασφαλείας σε ενήλικες ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ. Τα δεδομένα ασφαλείας για παιδιά με Ph+ ΟΛΛ είναι πολύ περιορισμένα παρόλο που δεν έχουν εξακριβωθεί νέες ανησυχίες για την ασφάλεια.

Διάφορες ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως πλευριτική εξιδρωματική συλλογή, ασκίτης, πνευμονικό οίδημα και γρήγορη αύξηση βάρους με ή χωρίς επιπολής οίδημα μπορεί συγκεντρωτικά να περιγραφούν ως «κατακράτηση υγρού». Αυτές συνήθως μπορεί να αντιμετωπισθούν με προσωρινή διακοπή του imatinib και με διουρητικά και με άλλα κατάλληλα μέτρα υποστηρικτικής φροντίδας. Ωστόσο κάποιες από αυτές τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις μπορεί να είναι σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή και κάποιος

ασθενείς με βλαστική κρίση πέθαναν με πολύπλοκο κλινικό ιστορικό πλευριτικής εξιδρωματικής συλλογής, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και νεφρικής έκπτωσης. Δεν υπήρξαν ιδιαίτερα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια σε παιδιατρικές κλινικές μελέτες.

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται ως περισσότερες από μία μεμονωμένη περίπτωση κατατάσσονται παρακάτω, ανάλογα με τη κατηγορία του συστήματος οργάνου και τη συχνότητα: Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται με βάση την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά συχνότητας, με την πιο συχνή να αναφέρεται πρώτη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι συχνότητές τους παρατίθενται στον Πίνακα 1

**Πίνακας 1 Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων**

<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Όχι συχνές	Έρπητας ζωστήρας, απλός έρπητας, ρινοφαρυγγίτιδα, πνευμονία <sup>1</sup> , ιγμορίτιδα, κυτταρίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, γρίπη, ουρολοίμωξη, γαστρεντερίτιδα, σήψη
Σπάνιες	Μυκητίαση
Μη γνωστές	Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β*
<b>Νεοπλάσματα καλοήγη, κακοήγη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</b>	
Σπάνιες	Σύνδρομο λύσης όγκου
Μη γνωστές	Αιμορραγία όγκου νέκρωση/όγκου *
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Μη γνωστές	Αναφυλακτικό σοκ *
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία
Συχνές	Πανκυτταροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία
Όχι συχνές	Θρομβοκυττάρωση, λεμφοπενία, καταστολή του μυελού των οστών, ηωσινοφιλία, λεμφαδενοπάθεια
Σπάνιες	Αιμολυτική αναιμία, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Συχνές	Ανορεξία
Όχι συχνές	Υποκαλιαιμία, αύξηση της όρεξης, υποφωσφαταιμία, μείωση της όρεξης, αφυδάτωση, ουρική αρθρίτιδα, υπερουριχαιμία, υπερασβεστιαίμια, υπεργλυκαιμία, υπονατριάμια
Σπάνιες	Υπερκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Συχνές	Αϋπνία
Όχι συχνές	Κατάθλιψη, μειωμένη γενετήσια ορμή, άγχος
Σπάνιες	Συγχυτική κατάσταση
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία <sup>2</sup>
Συχνές	Ζάλη, παραισθησία, διαταραχή της γεύσης, υπαισθησία
Όχι συχνές	Ημικρανία, υπνηλία, συγκοπή, περιφερική νευροπάθεια, επηρεασμένη μνήμη, ισχιαλγία, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, τρόμος, εγκεφαλική αιμορραγία
Σπάνιες	Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, σπασμοί, οπτική νευρίτιδα
Μη γνωστές	Εγκεφαλικό οίδημα *

<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
Συχνές	Οίδημα βλεφάρου, αυξημένη δακρύρροια, αιμορραγία του επιπεφυκότα, επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία, θολή όραση
Όχι συχνές	Ερεθισμός οφθαλμού, πόνος του οφθαλμού, οίδημα του κόγχου, αιμορραγία του σκληρού, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, βλεφαρίτιδα, οίδημα της ωχράς κηλίδας
Σπάνιες	Καταρράκτης, γλαύκωμα, οίδημα της οπτικής θηλής
Μη γνωστές	Αιμορραγία του υαλοειδούς *
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
Όχι συχνές	Τλιγγος, εμβοές, απώλεια ακοής
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια <sup>3</sup> , πνευμονικό οίδημα
Σπάνιες	Αρρυθμία, κοιλική μαρμαρυγή, καρδιακή ανακοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, περικαρδιακή συλλογή
Μη γνωστές	Περικαρδίτιδα *, καρδιακός επιποματισμός *
<b>Αγγειακές διαταραχές<sup>4</sup></b>	
Συχνές	Έξαψη, αιμορραγία
Όχι συχνές	Υπέρταση, αιμάτωμα, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, περιφερική ψυχρότητα, υπόταση, φαινόμενο Raynaud
Μη γνωστές	Θρόμβωση / εμβολή *
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
Συχνές	Δύσπνοια, επίσταξη, βήχας
Όχι συχνές	Υπεζωκοτική συλλογή <sup>5</sup> , φαρυγγολαρυγγικό άλγος, φαρυγγίτιδα
Σπάνιες	Πλευριτικός πόνος, πνευμονική ίνωση, πνευμονική υπέρταση, πνευμονική αιμορραγία
Μη γνωστές	Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια <sup>11</sup> *, διάμεση πνευμονοπάθεια *
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Πολύ συχνές	Ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος <sup>6</sup>
Συχνές	Μετεωρισμός, διόγκωση της κοιλίας, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, γαστρίτιδα
Όχι συχνές	Στοματίτιδα, εξέλκωση του στόματος, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα <sup>7</sup> , ερυγή, μέλαινα, οισοφαγίτιδα, ασκίτης, γαστρικό έλκος, αιματέμεση, χειλίτιδα, δυσφαγία, παγκρεατίτιδα
Σπάνιες	Κολίτιδα, ειλεός, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
Μη γνωστές	Ειλεός / εντερική απόφραξη *, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα *, εκκολπωματίτιδα *, γαστρική άντρου αγγειακή εκτασία (GAVE) *
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Συχνές	Αύξηση ηπατικών ενζύμων
Όχι συχνές	Υπερχολερυθριναιμία, ηπατίτιδα, ίκτερος
Σπάνιες	Ηπατική ανεπάρκεια <sup>8</sup> , ηπατική νέκρωση
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Πολύ συχνές	Περικογχικό οίδημα, δερματίτιδα/έκζεμα/εξάνθημα
Συχνές	Κνησμός, οίδημα προσώπου, ξηροδερμία, ερύθημα, αλωπεκία, νυκτερινοί ιδρώτες, αντίδραση από φωτοευαισθησία
Όχι συχνές	Φλυκταινώδες εξάνθημα, μώλωπας, αυξημένη εφίδρωση, κνίδωση, εκχύμωση, αυξημένη τάση εκχυμώσεων, υποτρίχωση, υποχρωματισμός δέρματος, αποφολιωτική δερματίτιδα, ρήξη όνυχα, θυλακίτιδα, πετέχειες, ψωρίαση, πορφύρα, υπέρχρωση δέρματος, πομφολυγώδη εξανθήματα

Σπάνιες	Οξεία εμπύρετος ουδετεροφιλική δερμάτωση (σύνδρομο Sweet), δυσχρωματισμός όνυχα, αγγειονευρωτικό οίδημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, πολύμορφο ερύθημα, λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταινώση (AGEP)
Μη γνωστές	Παλαμοπελματιαίου σύνδρομο ερυθροδυσαισθησία *, λειχηνοειδής κεράτωση *, ομαλός λειχήνας *, τοξική επιδερμική νεκρόλυση *, φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) *, ψευδοπορφυρία*
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Πολύ συχνές	Μυϊκοί σπασμοί και κράμπες, μυοσκελετικός πόνος συμπεριλαμβανομένης μυαλγίας <sup>9</sup> , αρθραλγίας και οστικός πόνος <sup>10</sup>
Συχνές	Οίδημα αρθρώσεων
Όχι συχνές	Δυσκαμψία μυών και αρθρώσεων
Σπάνιες	Μυϊκή αδυναμία, αρθρίτιδα, ραβδομύολυση/μυοπάθεια
Μη γνωστές	Άσηπτη νέκρωση / νέκρωση ισχίου *, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά *
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Όχι συχνές	Άλγος νεφρού, αιματουρία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αυξημένη συχνότητα ούρησης
Μη γνωστές	Νεφρική ανεπάρκεια χρόνια
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Όχι συχνές	Γυναικομαστία, στυτική δυσλειτουργία, αιμορραγία, ακανόνιστη έμμηνος ρύση, σεξουαλική δυσλειτουργία, άλγος θηλής μαστού, διόγκωση μαστού, οίδημα οσχέου
Σπάνιες	Αιμορραγικό ωχρό σωματίο/αιμορραγική κύστη ωθήκης
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Πολύ συχνές	Κατακράτηση υγρών και οίδημα, κόπωση
Συχνές	Αδυναμία, πυρεξία, ανά σάρκα οίδημα, ρίγη,
Όχι συχνές	Θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Πολύ συχνές	Αύξηση βάρους
Συχνές	Μείωση βάρους
Όχι συχνές	Αύξηση κρεατινίνης αίματος, αύξηση κρεατινικής φωσφοκινάσης αίματος, αύξηση γαλακτικής δεϋδρογονάσης αίματος, αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος
Σπάνιες	Αύξηση αμυλάσης αίματος

\* Αυτοί οι τύποι αντιδράσεων έχουν αναφερθεί κυρίως από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του imatinibi. Συμπεριλαμβάνονται αυθόρμητες αναφορές περιστατικών καθώς και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από μελέτες σε εξέλιξη, τα προγράμματα διευρυμένης πρόσβασης, κλινικές φαρμακολογικές μελέτες και διερευνητικές μελέτες σε μη εγκεκριμένες ενδείξεις. Επειδή αυτές οι αντιδράσεις αναφέρονται από ένα πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι πάντα δυνατό να εκτιμηθεί αξιόπιστα η συχνότητά τους ή να δημιουργήσει μια αιτιώδης σχέση με την έκθεση στο imatinib.

1 Πνευμονία αναφέρθηκε πιο συχνά σε ασθενείς με ΧΜΛ σε μετατροπή και σε ασθενείς με GIST.

2 Η κεφαλαλγία ήταν συχνότερη στους ασθενείς με GIST.

3 Σε βάση ασθενούς-έτους, τα καρδιακά συμβάντα περιλαμβανομένης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με ΧΜΛ σε μετατροπή απ' ό,τι σε ασθενείς με χρόνια ΧΜΛ.

4 Η έξαψη ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με GIST και η αιμορραγία (αιμάτωμα) ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με GIST και με ΧΜΛ σε μετατροπή (ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη φάση και ΧΜΛ σε βλαστική κρίση).

- 5 Η υπεζωκοτική συλλογή αναφέρθηκε πιο συχνά σε ασθενείς με GIST και σε ασθενείς με ΧΜΛ σε μετατροπή (ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη φάση και ΧΜΛ σε βλαστική κρίση) απ' ότι σε ασθενείς με χρόνια ΧΜΛ.
- 6+7 Το κοιλιακό άλγος και η αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με GIST .
- 8 Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες καταλήξεις ηπατικής ανεπάρκειας ή ηπατικής νέκρωσης.
- 9 Μυοσκελετικός πόνος κατά τη διάρκεια θεραπείας με imatinib ή μετά την διακοπή παρατηρήθηκε μετά την κυκλοφορία στην αγορά.
- 10 Μυοσκελετικός πόνος και σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με ΧΜΛ απ' ότι σε ασθενείς με GIST.
- 11 Θανατηφόρα περιστατικά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, σοβαρές λοιμώξεις, σοβαρή ουδετεροπενία και άλλες σοβαρές συνυπάρχουσες καταστάσεις.

#### Ανωμαλίες εργαστηριακών δοκιμών

##### Αιματολογικές διαταραχές

Σε ΧΜΛ, κυτταροπενίες, ειδικά ουδετεροπενία και θρομβοκυτταροπενία είναι ένα σταθερό εύρημα σε όλες τις μελέτες με ένδειξη για μεγαλύτερη συχνότητα στις μεγαλύτερες δόσεις  $\geq 750$  mg (μελέτη φάσης I). Ωστόσο, η εμφάνιση των κυτταροπενιών που ήταν σαφώς εξαρτημένη από το στάδιο της νόσου, τη συχνότητα της βαθμίδας 3 ή 4 των ουδετεροπενιών ( $ANC < 1,0 \times 10^9/L$ ) και των θρομβοπενιών (αριθμός αιμοπεταλίων  $< 50 \times 10^9/L$ ), ήταν 4 με 6 φορές υψηλότερη σε βλαστική κρίση και επιταχυνόμενη φάση (59–64% και 44–63% για ουδετεροπενία και θρομβοκυτταροπενία, αντίστοιχα) σε σύγκριση με τους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς σε χρόνια φάση ΧΜΛ (16,7% ουδετεροπενία και 8,9% θρομβοκυτταροπενία). Σε νεοδιαγνωσθέντες σε χρόνια φάση ΧΜΛ, βαθμού 4 ουδετεροπενία ( $ANC < 0,5 \times 10^9/L$ ) και θρομβοκυτταροπενία (αριθμός αιμοπεταλίων  $< 10 \times 10^9/L$ ), παρατηρήθηκε στο 3,6% και σε ποσοστό  $< 1\%$  των ασθενών αντίστοιχα. Η μέση διάρκεια των ουδετεροπενικών και θρομβοπενικών επεισοδίων κυμάνθηκε συνήθως από 2 έως 3 εβδομάδες και από 3 έως 4 εβδομάδες, αντίστοιχα. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν ν' αντιμετωπισθούν είτε με μείωση της δόσης, είτε με διακοπή της αγωγής με imatinib αλλά μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να οδηγήσουν σε οριστική διακοπή της αγωγής. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΜΛ οι πιο συχνές τοξικότητες που παρατηρήθηκαν ήταν βαθμού 3 ή 4 κυτταροπενίες που συμπεριλάμβαναν ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία και αναιμία. Αυτές γενικά εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών θεραπείας.

Στην μελέτη με ασθενείς με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό GIST, αναιμία βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκε στο 5,4% και 0,7% των ασθενών αντίστοιχα και μπορεί να σχετίζεται με γαστρεντερική ή αιμορραγία εντός του όγκου σε τουλάχιστον μερικούς από τους ασθενείς. Ουδετεροπενία βαθμού 3 και 4 παρατηρήθηκε στο 7,5% και 2,7% των ασθενών αντίστοιχα και βαθμού 3 θρομβοπενία στο 0,7% των ασθενών. Κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε βαθμού 4 θρομβοπενία. Μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων και του αριθμού των ουδετερόφιλων παρουσιάστηκε κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων έξι εβδομάδων θεραπείας, με τιμές που παρέμεναν σχετικά σταθερές μετά απ' αυτό το διάστημα.

##### Βιοχημικές διαταραχές

Σοβαρή αύξηση των τρανσαμινασών ( $< 5\%$ ) ή της χολερυθρίνης ( $< 1\%$ ) παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ΧΜΛ και αντιμετωπίστηκε συνήθως με μείωση της δόσης ή διακοπή (η διάμεση διάρκεια αυτών των επεισοδίων ήταν περίπου μια εβδομάδα). Η αγωγή διεκόπη οριστικά, λόγω ηπατικών εργαστηριακών διαταραχών, σε λιγότερο από 1% των ασθενών με ΧΜΛ. Σε ασθενείς με GIST (μελέτη B2222), παρατηρήθηκαν στο 6,8% αυξήσεις ALT (αλανινική αμινοτρανσφεράση) βαθμού 3 ή 4 και στο 4,8% αυξήσεις AST (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση) βαθμού 3 ή 4. Η αύξηση της χολερυθρίνης ήταν κάτω του 3%.

Υπήρξαν περιπτώσεις κυτταρολυτικής ή χολεστατικής ηπατίτιδας και ηπατικής ανεπάρκειας. Κάποιοι απ' αυτούς κατέληξαν, συμπεριλαμβανομένου ενός ασθενούς σε υψηλή δόση παρακαταμόλης.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β έχει αναφερθεί σε συνδυασμό με BCR-ABL TKI. Ορισμένα



περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση (βλέπε παράγραφο 4.4).

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Η εμπειρία με δόσεις υψηλότερες από την συνιστώμενη θεραπευτική δόση είναι περιορισμένη. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με imatinib, ταυτόχρονα και στην βιβλιογραφία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ο ασθενής πρέπει να παρακολουθηθεί και να δοθεί η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία. Γενικά, η έκβαση των περιπτώσεων αυτών ήταν «βελτίωση» ή «ανάρρωση». Περιστατικά τα οποία αναφέρθηκαν σε διαφορετικές δοσολογίες έχουν ως ακολούθως:

#### Ενήλικος πληθυσμός

1200 με 1600 mg (κυμαινόμενη διάρκεια μεταξύ 1 έως 10 ημέρες): Ναυτία, έμετος, διάρροια, εξάνθημα, ερύθημα, οίδημα, διόγκωση, κόπωση, μυϊκοί σπασμοί, θρομβοπενία, πανκρεατοπενία, κοιλιακό άλγος, κεφαλαλγία, όρεξη μειωμένη.

1800 με 3200 mg (εώς και 3200 mg ημερησίως για 6 ημέρες): Αδυναμία, μυαλγία, φωσφοκινάση κρεατινίνης αυξημένη, χολερυθρίνη αυξημένη, γαστρεντερικό άλγος.

6400 mg (εφάπαξ δόση): Έγινε αναφορά στην βιβλιογραφία περιστατικού ενός ασθενούς ο οποίος παρουσίασε ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, πυρεξία, διόγκωση προσώπου, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, τρανσαμινάσες αυξημένες.

8 με 10 g (εφάπαξ δόση): Έχουν αναφερθεί έμετος και γαστρεντερικό άλγος.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ένας άρρεν 3 ετών, ο οποίος εκτέθηκε σε δόση των 400 mg παρουσίασε έμετο, διάρροια και ανορεξία και άλλος ένας άρρεν 3 ετών ο οποίος εκτέθηκε σε δόση των 980 mg παρουσίασε αριθμό λευκοκυττάρων μειωμένο και διάρροια.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται και πρέπει να χορηγείται η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης BCR-ABL, κωδικός ATC: L01EA01

#### Μηχανισμός δράσης

Το imatinib είναι ένα μικρό μόριο αναστολέα της πρωτεΐνης κινάση της τυροσίνης το οποίο αναστέλλει την δράση της Bcr-Abl κινάση της τυροσίνης (TK), καθώς επίσης και διαφόρων υποδοχέων TK: Kit, τον υποδοχέα για τον προγονικό κυτταρικό παράγοντα (SCF) που κωδικοποιείται από το c-kit πρώτο-ογκογονίδιο, τους υποδοχείς της περιοχής της δισκοιδίνης (DDR1 και DDR2), τον υποδοχέα του παράγοντα διέγερσης αποικιών (CSF-1R) και τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων άλφα και βήτα (PDGFR-alpha και PDGFR-beta). Το imatinib επιπλέον μπορεί να αναστείλει κυτταρικές ενέργειες ενδιάμεσες της ενεργοποίησης τέτοιων υποδοχέων κινασών.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το imatinib είναι ένας αναστολέας της πρωτεΐνης κινάση της τυροσίνης ο οποίος αναστέλλει αποτελεσματικά τη χρωμοσωμική μετατόπιση της κινάσης της τυροσίνης σε κυτταρικά επίπεδα *in vitro* και *in vivo*. Η χημική ένωση επιλεκτικά αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και επάγει την απόπτωση σε κυτταρικές γραμμές θετικές για χρωμοσωμική μετατόπιση, όπως επίσης σε φρέσκα λευχαιμικά κύτταρα ασθενών με ΧΜΛ θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας και ασθενών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ).

*In vivo* η χημική ένωση δείχνει αντινεοπλασματική δραστηριότητα όπως μοναδικός παράγοντας σε μοντέλα ζώων που χρησιμοποιούνται κύτταρα όγκων θετικά σε χρωμοσωμική μετατόπιση.

Το imatinib είναι ένας επίσης αναστολέας του υποδοχέα των τυροσινικών κινασών για τον αυξητικό παράγοντα που παράγεται από τα αιμοπετάλια (PDGF), και αναστέλλει τις επαγόμενες από τον PDGF κυτταρικές διαδικασίες. Στην παθολογία της MDS/MPD, HES/CEL και DFSP, έχει εμπλακεί η συνεχής ενεργοποίηση του υποδοχέα PDGF ή των πρωτεϊνικών κινασών της τυροσίνης του Abl ως αποτέλεσμα της σύντηξης με διαφορετικές συνεργατικές πρωτεΐνες ή της συνεχούς παραγωγής PDGF. Το imatinib αναστέλλει τη διαδικασία μεταγωγής σήματος και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων που προκαλείται από την απορυθμισμένη δράση της κινάσης των PDGFR και Abl.

#### Κλινικές μελέτες σε χρόνια μυελογενή λευχαιμία

Η αποτελεσματικότητα του imatinib βασίζεται στα συνολικά αιματολογικά και κύτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης και στην επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες που να καταδεικνύουν κλινικό όφελος, όπως βελτίωση στα συμπτώματα τα σχετιζόμενα με τη νόσο, ή αυξημένη επιβίωση.

Μια μεγάλη, διεθνής, ανοιχτού σχεδιασμού, μη ελεγχόμενη, φάσης II μελέτη, διεξήχθη σε ασθενείς με ΧΜΛ θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+) στη φάση βλαστικής κρίσης της ασθένειας. Επιπλέον, παιδιά έλαβαν αγωγή σε δύο μελέτες φάσης I (σε ασθενείς με ΧΜΛ ή Ph + οξεία λευχαιμία) και σε μια μελέτη φάσης II.

Στην κλινική μελέτη το 38% των ασθενών ήταν ηλικίας  $\geq 60$  χρόνων και το 12% των ασθενών ηλικίας  $\geq 70$  χρόνων.

**Μυελοειδής βλαστική κρίση:** 260 ασθενείς με μυελοειδή βλαστική κρίση εισήχθησαν. 95 (37%) είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία για αγωγή της είτε επιταχυνόμενης φάσης ή της βλαστικής κρίσης («προαντιμετωπισθέντες ασθενείς») ενώ 165 (63%) δεν είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία («μη αντιμετωπισθέντες ασθενείς»). Οι πρώτοι 37 ξεκίνησαν με 400 mg, το πρωτόκολλο κατόπιν τροποποιήθηκε για να επιτρέψει μεγαλύτερη δόσολογία και οι υπόλοιποι 223 ασθενείς ξεκίνησαν με 600 mg.

Η πρωταρχική μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό της αιματολογικής ανταπόκρισης, αναφερόμενο είτε ως πλήρης αιματολογική ανταπόκριση, καμία ένδειξη για λευχαιμία (π.χ. κάθαρση από τους βλάστες από το μυελό και το αίμα, αλλά χωρίς πλήρη περιφερική αιματολογική αποκατάσταση, όπως στις πλήρεις ανταποκρίσεις), είτε ως επιστροφή στη χρόνια φάση της ΧΜΛ. Σε αυτή τη μελέτη το 31% των ασθενών επέτυχε αιματολογική ανταπόκριση (36% των ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενα αγωγή και 22% των ασθενών που είχαν ήδη λάβει κάποια αγωγή) (Πίνακας 2). Το ποσοστό της ανταπόκρισης ήταν επίσης υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν τα 600 mg (33%) συγκρινόμενο με τους ασθενείς που έλαβαν τα 400 mg (16%,  $p=0,0220$ ). Η ισχύουσα εκτίμηση της μέσης επιβίωσης των ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενα αγωγή και των ασθενών που είχαν ήδη λάβει κάποια αγωγή ήταν 7,7 και 4,7 μήνες, αντίστοιχα.

**Λεμφοειδής βλαστική κρίση:** περιορισμένος αριθμός ασθενών εισήχθησαν σε μελέτες φάση I (n=10). Το ποσοστό της αιματολογικής ανταπόκρισης ήταν 70% με διάρκεια 2–3 μήνες.

#### **Πίνακας 2 Ανταπόκριση σε κλινική μελέτη με ΧΜΛ σε ενήλικες ασθενείς**

	Μελέτη 0102
--	-------------

	Δεδομένα 38 μηνών Μυελοειδής βλαστική κρίση (n=260)
% των ασθενών (CI <sub>95%</sub> )	
Αιματολογική ανταπόκριση <sup>1</sup> Πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR) Καμία ένδειξη για λευχαιμία (NEL) Μετατροπή σε χρόνια φάση (RTC)	31% (25,2–36,8) 8% 5% 18%
Μέγιστη κυτταρογενετική ανταπόκριση <sup>2</sup> Πλήρης (Επιβεβαιωμένη <sup>3</sup> ) [95% CI] Μερική	15% (11,2–20,4) 7% (2%) [0,6–4,4] 8%
<p><sup>1</sup> <b>Αιματολογικά κριτήρια ανταπόκρισης (όλες οι ανταποκρίσεις επιβεβαιώνονταν μετά από Διάστημα ≥ 4 εβδομάδων):</b>          CHR: Στη μελέτη 0102 [αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/L, αιμοπετάλια ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/L, όχι βλάστες, βλάστες στο μυελό &lt; 5% και όχι εξωμυελική νόσος]          NEL: Ίδια κριτήρια όπως για CHR αλλά ΑΛΑ ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/L και αιμοπετάλια ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/L          RTC &lt; 15% βλάστες σε μυελό και περιφερικό αίμα, &lt; 30% βλάστες προμυελοκύτταρα σε μυελό και περιφερικό αίμα, &lt; 20% βασεόφιλα σε PB, όχι εξωμυελική νόσος άλλη από σπλήνα και ήπαρ.          BM = μυελός των οστών, PB = περιφερικό αίμα</p> <p><sup>2</sup> <b>Κυτταρογενετικά κριτήρια ανταπόκρισης:</b>          Μια μέγιστη ανταπόκριση συνδυάζει και την πλήρη και τη μερική ανταπόκριση: πλήρης (0% Ph+ μεταφάσεις), μερική (1–35%)</p> <p><sup>3</sup> Πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση επιβεβαιωμένη από μια δεύτερη κυτταρογενετική αξιολόγηση μυελού των οστών που πραγματοποιείται τουλάχιστον ένα μήνα μετά την αρχική μελέτη μυελού των οστών.</p>	

*Παιδιατρικοί ασθενείς:* Συνολικά 26 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας < 18 ετών είτε σε χρόνια φάση ΧΜΛ (n=11) ή με ΧΜΛ σε βλαστική κρίση ή με Ph+ οξεία λευχαιμία (n=15) εισήχθησαν σε μια μελέτη φάσης Ι διαβάθμισης της δόσης. Αυτός ήταν ένας πληθυσμός που είχαν προηγούμενα υποβληθεί σε έντονη αγωγή αφού το 46% είχε λάβει προηγούμενα ΒΜΤ και το 73% είχε λάβει με πολλά φάρμακα χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς έλαβαν αγωγή με δόσεις imatinib των 260 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα (n=7) και 570 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα (n=5). Από τους 9 ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση και τα διαθέσιμα κυτταρογενετικά δεδομένα, 4 (44%) και 3 (33%) επέτυχαν πλήρη και μερική κυτταρογενετική ανταπόκριση, αντίστοιχα για ποσοστό McyR 77%.

Ένα σύνολο 51 παιδιατρικών ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα και αδιάγνωστη ΧΜΛ σε χρόνια φάση εισήχθη σε μια ανοικτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, μονού βραχίονα φάσης ΙΙ μελέτη. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με imatinib 340 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα, χωρίς διακοπές λόγω απουσίας ορίου τοξικότητας δόσης. Η αγωγή με imatinib επέχει μια γρήγορη ανταπόκριση σε νεοδιαγνωσθέντες παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΜΛ με CHR σε ποσοστό 78% μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας. Το υψηλό ποσοστό CHR συνοδεύεται από τη δημιουργία πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης σε ποσοστό 65% που είναι συγκρίσιμο με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες. Επιπρόσθετα, μερική κυτταρογενετική ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 16% για McyR 81%. Η πλειονότητα των ασθενών στους οποίους επετεύχθη κυτταρογενετική ανταπόκριση την ανέπτυξαν μεταξύ του μήνα 3 και 10 με διάμεσο χρόνο στην ανταπόκριση κατά την Kaplan-Meier εκτίμηση 5,6 μήνες.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το imatinib σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) θετική (Ph+) για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (bcr-abl) (βλέπε

παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

### Κλινικές μελέτες σε Ph+ ΟΛΛ

*Νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ*: Σε μια ελεγχόμενη μελέτη (ADE10) του imatinib έναντι χημειοθεραπείας εφόδου σε 55 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα νόσο, ηλικίας 55 ετών και άνω, το imatinib χρησιμοποιούμενο ως μονοθεραπεία οδήγησε σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης σε σχέση με τη χημειοθεραπεία (96,3% έναντι 50%,  $p=0,0001$ ). Όταν χορηγήθηκε θεραπεία διάσωσης με imatinib σε ασθενείς που δεν είχαν καμία ανταπόκριση ή είχαν μικρή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, 9 (81,8%) από τους 11 ασθενείς πέτυχαν πλήρη αιματολογική ανταπόκριση. Το συγκεκριμένο κλινικό αποτέλεσμα συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση των bcr-abl μεταγραφών στους ασθενείς που έλαβαν imatinib σε σύγκριση με το σκέλος χημειοθεραπείας μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας ( $p=0,02$ ). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν imatinib και χημειοθεραπεία σταθεροποίησης (βλ. Πίνακα 3) μετά τη χημειοθεραπεία εφόδου και τα επίπεδα των bcr-abl μεταγραφών ήταν ίδια στα δύο σκέλη θεραπείας στις 8 εβδομάδες. Όπως ήταν αναμενόμενο βάσει του σχεδιασμού της μελέτης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη διάρκεια της ύφεσης, την ελεύθερη νόσου επιβίωση ή τη συνολική επιβίωση, αν και οι ασθενείς με πλήρη μοριακή ανταπόκριση και οι οποίοι εξακολουθούσαν να έχουν ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο είχαν καλύτερη έκβαση όσον αφορά τόσο τη διάρκεια της ύφεσης ( $p=0,01$ ) όσο και την ελεύθερη νόσου επιβίωση ( $p=0,02$ ).

Τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε έναν πληθυσμό 211 ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ σε τέσσερις μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (AAU02, ADE04, AJP01 και AUS01) συμφωνούν με τα αποτελέσματα που περιγράφηκαν παραπάνω. Το imatinib σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία εφόδου (βλ. Πίνακα 3) οδήγησε σε ποσοστό πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης 93% (147 από τους 158 αξιολογήσιμους ασθενείς) και σε ποσοστό μέγιστης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης 90% (19 από τους 21 αξιολογήσιμους ασθενείς). Το ποσοστό πλήρους μοριακής ανταπόκρισης ήταν 48% (49 από τους 102 αξιολογήσιμους ασθενείς). Η ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) και η συνολική επιβίωση (OS) σταθερά υπερέβησαν το 1 έτος και ήταν ανώτερες του ιστορικού ελέγχου (DFS  $p<0,001$ , OS  $p<0,0001$ ) σε δύο μελέτες (AJP01 και AUS01).

### **Πίνακας 3 Χημειοθεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με imatinib**

<b>Μελέτη ADE10</b>	
Θεραπεία εισαγωγής	Από στόματος, DEX 10 mg/m <sup>2</sup> ημέρες 1-5. CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., ημέρες 3, 4, 5. MTX 12 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1.
Επίτευξη ύφεσης	Από στόματος, DEX 10 mg/m <sup>2</sup> ημέρες 6-7, 13-16. VCR 1 mg i.v., ημέρες 7, 14. IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0,5 h), ημέρες 7, 8, 14, 15. CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) ημέρα 1. Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., ημέρες 22-25, 29-32.
Θεραπεία σταθεροποίησης I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), ημέρες 1, 15. Από στόματος, 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> ημέρες 1-20.
Θεραπεία σταθεροποίησης II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), ημέρες 1-5. VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), ημέρες 1-5.
<b>Μελέτη AAU02</b>	

Θεραπεία εφόδου ( <i>de novo</i> Rh+ ΟΛΛ)	<p>Δαουνορουβικίνη 30 mg/m<sup>2</sup> i.v., ημέρες 1-3, 15-16.</p> <p>VCR 2 mg συνολική δόση i.v., ημέρες 1, 8, 15, 22.</p> <p>CP 750 mg/m<sup>2</sup> i.v., ημέρες 1, 8.</p> <p>Από στόματος πρεδνιζόνη 60 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-7, 15-21.</p> <p>Από στόματος IDA 9 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-28. MTX 15 mg ενδορραχιαία, ημέρες 1, 8, 15, 22. Ara-C 40 mg ενδορραχιαία, ημέρες 1, 8, 15, 22.</p> <p>Μεθυλπρεδνιζολόνη 40 mg ενδορραχιαία, ημέρες 1, 8, 15, 22.</p>
Σταθεροποίηση ( <i>de novo</i> Rh+ ΟΛΛ)	<p>Ara-C 1.000 mg/m<sup>2</sup>/12 h i.v.(3 h), ημέρες 1-4.</p> <p>Μιτοξαντρόνη 10 mg/m<sup>2</sup> i.v. ημέρες 3-5.</p> <p>MTX 15 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1.</p> <p>Μεθυλπρεδνιζολόνη 40 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1.</p>
<b>Μελέτη ADE04</b>	
Θεραπεία εισαγωγής	<p>Από στόματος DEX 10 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5.</p> <p>CP 200 mg/m<sup>2</sup> i.v., ημέρες 3-5.</p> <p>MTX 15 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1.</p>
Θεραπεία εφόδου I	<p>Από στόματος DEX 10 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5.</p> <p>VCR 2 mg i.v., ημέρες 6, 13, 20.</p> <p>Δαουνορουβικίνη 45 mg/m<sup>2</sup> i.v., ημέρες 6-7, 13-14.</p>
Θεραπεία εφόδου II	<p>CP 1 g/m<sup>2</sup> i.v. (1 h), ημέρες 26, 46.</p> <p>Ara-C 75 mg/m<sup>2</sup> i.v. (1 h), ημέρες 28-31, 35-38, 42-45.</p> <p>Από στόματος 6-MP 60 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 26-46.</p>
Θεραπεία σταθεροποίησης	<p>Από στόματος DEX 10 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1-5.</p> <p>Βινδεσίνη 3 mg/m<sup>2</sup> i.v., ημέρα 1. MTX 1,5 g/m<sup>2</sup> i.v. (24 h), ημέρα 1. Ετοποσίδη 250 mg/m<sup>2</sup> i.v. (1 h) ημέρες 4-5. Ara-C 2x 2 g/m<sup>2</sup> i.v. (3 h, q 12 h), ημέρα 5.</p>
<b>Μελέτη AJP01</b>	
Θεραπεία εφόδου	<p>CP 1,2 g/m<sup>2</sup> i.v. (3 h), ημέρα 1.</p> <p>Δαουνορουβικίνη 60 mg/m<sup>2</sup> i.v. (1 h), ημέρες 1-3.</p> <p>Βινκριστίνη 1,3 mg/m<sup>2</sup> i.v., ημέρες 1, 8, 15, 21.</p> <p>Από στόματος πρεδνιζολόνη 60 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα.</p>
Θεραπεία σταθεροποίησης	<p>Εναλλακτικό χημειοθεραπευτικό σχήμα: υψηλής δόσης χημειοθεραπεία με MTX 1 g/m<sup>2</sup> i.v. (24 h), ημέρα 1 και Ara-C 2 g/m<sup>2</sup> i.v. (q 12 h), ημέρες 2-3, για 4 κύκλους.</p>
Συντήρηση	<p>VCR 1,3 g/m<sup>2</sup> i.v., ημέρα 1.</p> <p>Πρεδνιζολόνη 60 mg/m<sup>2</sup> από στόματος, ημέρες 1-5.</p>
<b>Μελέτη AUS01</b>	

Θεραπεία εισαγωγής-σταθεροποίησης	Hyper-CVAD σχήμα: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, q 12 h), ημέρες 1-3. Βινκριστίνη 2 mg i.v., ημέρες 4, 11. Δοξορουβικίνη 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), ημέρα 4. DEX 40 mg/ημέρα τις ημέρες 1-4 και 11-14, εναλλάσσοντας με MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), ημέρα 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 h, q 12 h), ημέρες 2-3 (συνολικά από 8 κύκλους).
Συντήρηση	VCR 2 mg i.v. μηνιαίως για 13 μήνες. Από στόματος πρεδνιζολόνη 200 mg, 5 ημέρες μηνιαίως για 13 μήνες.
Όλα τα θεραπευτικά σχήματα περιλαμβάνουν χορήγηση στεροειδών για προφύλαξη του ΚΝΣ.	
Ara-C: cytosine arabinoside, CP: κυκλοφωσφαμίδη, DEX: δεξαμεθαζόνη, MTX: μεθοτρεξάτη, 6-MP: 6-μερκαπτοπουρίνη, VM26: τενιποσίδη, VCR: βινκριστίνη, IDA: ιδαρουβικίνη, i.v.: ενδοφλέβια	

*Παιδιατρικός πληθυσμός:* Στη μελέτη I2301, ένας συνολικός αριθμός 93 παιδιατρικών, εφήβων και νεαρών ενήλικων ασθενών (από 1 έως 22 ετών) με Ph+ ΟΛΛ έλαβε μέρος σε μια ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, διαδοχικών ομάδων, μη τυχαιοποιημένη φάσης III δοκιμή, και έλαβαν θεραπεία με imatinib 340 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα σε συνδυασμό με εντατική χημειοθεραπεία μετά τη θεραπεία εφόδου. Το imatinib λαμβανόταν περιοδικά στις ομάδες 1-5, με αυξανούσα διάρκεια και νωρίτερη έναρξη του imatinib από ομάδα σε ομάδα, η ομάδα 1 λάμβανε τη χαμηλότερη σε ένταση και η ομάδα 5 την υψηλότερη σε ένταση αγωγή με imatinib (μεγαλύτερη διάρκεια σε ημέρες με συνεχή ημερήσια δοσολογία imatinib κατά τις πρώτες αγωγές χημειοθεραπείας). Η συνεχή ημερήσια έκθεση στο imatinib νωρίς κατά τον κύκλο αγωγής σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στους ασθενείς (n=50) της ομάδας 5 βελτίωσε την 4-ετών επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων (EFS) σε σύγκριση με το ιστορικό ελέγχου (n=120), που λάμβαναν συνήθη χημειοθεραπεία χωρίς imatinib (69,6% έναντι 31,6% αντίστοιχα). Η εκτιμημένη 4-ετών OS στους ασθενείς της ομάδας 5 ήταν 83,6% σε σύγκριση με 44,8% στο ιστορικό ελέγχου. Είκοσι από τους πενήντα (40%) των ασθενών της ομάδας 5 έλαβαν μόσχευμα αιματοποιητικών προγονικών κυττάρων.

**Πίνακας 4 Χημειοθεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με imatinib κατά τη μελέτη I2301**

Σταθεροποίηση ομάδα 1 (3 εβδομάδες)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, IV): ημέρες 1-5 Ιφωσφαμίδη (1.8 g/m <sup>2</sup> /ημέρα, IV): ημέρες 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /δόση q3h, x 8 δόσεις/ημέρα, IV): ημέρες 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): ημέρες 6-15 ή μέχρι ANC > 1500 μετά ναδίρ IT μεθοτρεξάτη (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρα 1 ΜΟΝΟ Τριπλή IT θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρες 8, 15
Σταθεροποίηση ομάδα 2 (3 εβδομάδες)	Μεθοτρεξάτη (5 g/m <sup>2</sup> για 24 ώρες, IV): ημέρα 1 Λευκοβορίνη (75 mg/m <sup>2</sup> κατά την ώρα 36, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV ή PO q6h x 6 δόσεις)iii: ημέρες 2 και 3 Τριπλή IT θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρα 1 ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> /δόση q12h x 4, IV): ημέρες 2 και 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): ημέρες 4-13 ή μέχρι ANC > 1500 μετά ναδίρ
Επανεφόδος ομάδα 1 (3 εβδομάδες)	VCR (1.5 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, IV): ημέρες 1, 8, και 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα bolus, IV): ημέρες 1 και 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /δόση q12h x 4 δόσεις, IV): ημέρες 3 και 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m <sup>2</sup> , IM): ημέρα 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): ημέρες 5-14 ή μέχρι ANC > 1500 μετά ναδίρ Τριπλή IT θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρες 1 και 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, PO): ημέρες 1-7 και 15-21
Εντατικοποίηση ομάδα 1 (9 εβδομάδες)	Μεθοτρεξάτη (5 g/m <sup>2</sup> για 24 ώρες, IV): ημέρες 1 και 15 Λευκοβορίνη (75 mg/m <sup>2</sup> κατά την ώρα 36, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV ή PO q6h x 6 δόσεις)iii: ημέρες 2, 3, 16, και 17 Τριπλή IT θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρες 1 και 22

	<p>VP-16 (100 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα IV): ημέρες 22-26  CPM (300 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα, IV): ημέρες 22-26  MESNA (150 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα, IV): ημέρες 22-26  G-CSF (5 μg/kg, SC): ημέρες 27-36 ή μέχρι ANC &gt; 1500 μετά ναδίρ  ARA-C (3 g/m<sup>2</sup>, q12h, IV): ημέρες 43, 44  L-ASP (6000 IUnits/m<sup>2</sup>, IM): ημέρα 44</p>
Επανεφόδος ομάδα 2 (3 εβδομάδες)	<p>VCR (1.5 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα, IV): ημέρες 1, 8 και 15  DAUN (45 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα bolus, IV): ημέρες 1 και 2  CPM (250 mg/m<sup>2</sup>/δόση q12h x 4 δόσεις, iv): ημέρες 3 και 4  PEG-ASP (2500 IUnits/m<sup>2</sup>, IM): ημέρα 4  G-CSF (5 μg/kg, SC): ημέρες 5-14 ή μέχρι ANC &gt; 1500 μετά ναδίρ  Τριπλή IT θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρες 1 και 15  DEX (6 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα, PO): ημέρες 1-7 και 15-21</p>
Εντατικοποίηση ομάδα 2 (9 εβδομάδες)	<p>Μεθοτρεξάτη (5 g/m<sup>2</sup> για 24 ώρες, IV): ημέρες 1 και 15  Λευκοβορίνη (75 mg/m<sup>2</sup> κατά την ώρα 36, IV; 15 mg/m<sup>2</sup> IV ή PO q6h x 6 δόσεις)iii: ημέρες 2, 3, 16, και 17  Τριπλή IT θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρες 1 και 22  VP-16 (100 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα IV): ημέρες 22-26  CPM (300 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα, IV): ημέρες 22-26  MESNA (150 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα, IV): ημέρες 22-26  G-CSF (5 μg/kg, SC): ημέρες 27-36 ή μέχρι ANC &gt; 1500 μετά ναδίρ  ARA-C (3 g/m<sup>2</sup>, q12h, IV): ημέρες 43, 44  L-ASP (6000 IUnits/m<sup>2</sup>, IM): ημέρα 44</p>
Συντήρηση (κύκλοι 8-εβδομάδων) Κύκλοι 1-4	<p>MTX (5 g/m<sup>2</sup> για 24 ώρες, IV): ημέρες 1 και 2  Λευκοβορίνη (75 mg/m<sup>2</sup> κατά την ώρα 36, IV; 15 mg/m<sup>2</sup> IV ή PO q6h x 6 δόσεις)iii: ημέρες 2 και 3  Τριπλή IT θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρες 1, 29  VCR (1.5 mg/m<sup>2</sup>, IV): ημέρες 1, 29  DEX (6 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα, PO): ημέρες 1-5; 29-33  6-MP (75 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα, PO): ημέρες 8-28  Μεθοτρεξάτη (20 mg/m<sup>2</sup>/εβδομάδα, PO): ημέρες 8, 15, 22  VP-16 (100 mg/m<sup>2</sup>, IV): ημέρες 29-33  CPM (300 mg/m<sup>2</sup>, IV): ημέρες 29-33  MESNA IV ημέρες 29-33  G-CSF (5 μg/kg, SC): ημέρες 34-43</p>
Συντήρηση (κύκλοι 8-εβδομάδων) Κύκλοι 5	<p>Κρανιακή ακτινοβολία (Block 5 only)  12 Gy σε 8 μέρη για όλους τους ασθενείς που ήταν κατά τη διάγνωση CNS1 και CNS2  18 Gy σε 10 μέρη για όλους τους ασθενείς που ήταν κατά τη διάγνωση CNS3  VCR (1.5 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα, IV): ημέρες 1, 29  DEX (6 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα, PO): ημέρες 1-5; 29-33  6-MP (75 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα, PO): ημέρες 11-56 (Παρακράτηση 6-MP κατά τις ημέρες 6-10 της κρανιακής ακτιβόλησης που ξεκινά την ημέρα 1 του Κύκλου 5. Έναρξη 6-MP κατά την 1<sup>η</sup> ημέρα μετά την ολοκλήρωση της κρανιακής ακτινοβολίας).  Μεθοτρεξάτη (20 mg/m<sup>2</sup>/εβδομάδα, PO): ημέρες 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50</p>
Συντήρηση (κύκλοι 8-εβδομάδων) Κύκλοι 6-12	<p>VCR (1.5 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα, IV): ημέρες 1, 29  DEX (6 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα, PO): ημέρες 1-5; 29-33  6-MP (75 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα, PO): ημέρες 1-56  Μεθοτρεξάτη (20 mg/m<sup>2</sup>/εβδομάδα, PO): ημέρες 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50</p>

G-CSF = παράγοντας διέγερσης αποικίων κοκκιοκυττάρων, VP-16 = ετοποσίδη, MTX = μεθοτρεξάτη, IV = ενδοφλέβια, SC = υποδόρια, IT = ενδοραχιαία, PO = από στόματος, IM = ενδομυϊκά, ARA-C = κυταραβίνη, CPM = κυκλοφωσφαμίδη, VCR = βινκριστίνη, DEX = δεξαμεθαζόνη, DAUN = δαουνορουμπικίνη, 6-MP: 6-μερκαπτοπουρίνη, E. Coli L-ASP = L-ασπαραγινάση, DEX = δεξαμεθαζόνη, PEG-ASP =

PEG-ασπαραγινάση, MESN = 2-μερκαπτοαιθανο σουλφονικό νάτριο, iii = ή μέχρι το επίπεδο MTX είναι < 0,1 μM, q6h = κάθε 6 ώρες, Gy = Gray

Η μελέτη AIT07 ήταν μια πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη, φάσης II/III μελέτη στην οποία συμμετείχαν 128 ασθενείς (1 έως < 18 ετών) που έλαβαν imatinib σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Τα δεδομένα ασφαλείας από αυτή την μελέτη φαίνεται να είναι σύμφωνα με το προφίλ ασφαλείας του imatinib στους ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ.

*Υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph+ ΟΛΛ:* Όταν το imatinib χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph+ ΟΛΛ, οδήγησε 53 αξιολογήσιμοι ως προς την ανταπόκριση ασθενείς από τους 411 σε ποσοστό αιματολογικής ανταπόκρισης 30% (9% πλήρης) και ποσοστό μέγιστης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης 23%. (Σημειώνεται ότι από τους 411 ασθενείς, οι 353 έλαβαν θεραπεία στα πλαίσια ενός προγράμματος εκτεταμένης πρόσβασης χωρίς συλλογή δεδομένων αρχικής ανταπόκρισης.) Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου στο συνολικό πληθυσμό των 411 ασθενών με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph+ ΟΛΛ κυμαινόταν από 2,6 έως 3,1 μήνες και η διάμεση συνολική επιβίωση στους 401 αξιολογήσιμους ασθενείς κυμαινόταν από 4,9 έως 9 μήνες. Τα δεδομένα ήταν παρόμοια όταν επαναξιολογήθηκαν για να συμπεριληφθούν μόνο εκείνοι οι ασθενείς ηλικίας 55 ετών και μεγαλύτεροι.

#### Κλινικές μελέτες σε MDS/MPD

Η εμπειρία με imatinib σ' αυτή την ένδειξη είναι πολύ περιορισμένη και βασίζεται στα αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες που να καταδεικνύουν κλινικό όφελος ή αυξημένη επιβίωση. Μια ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, φάσης II κλινική μελέτη (μελέτη B2225) διεξήχθη ελέγχοντας το imatinib σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών που έπασχαν από απειλητικές για τη ζωή νόσους σχετιζόμενες με Abl, kit PDGFR της πρωτεΐνης κινάσης της τυροσίνης. Αυτή η μελέτη συμπεριέλαβε 7 ασθενείς με MDS/MPD που έλαβαν αγωγή με imatinib 400 mg ημερησίως. Τρεις ασθενείς παρουσίασαν πλήρη αιματολογική ανταπόκριση (CHR) και ένας ασθενής παρουσίασε μερική αιματολογική ανταπόκριση (PHR). Τη χρονική στιγμή της αρχικής ανάλυσης, τρεις από τους τέσσερις ασθενείς με ανιχνεύσιμη PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις ανέπτυξαν αιματολογική ανταπόκριση (2 CHR και 1 PHR). Η ηλικία αυτών των ασθενών κυμάνθηκε από 20 έως 72 έτη.

Ένα μητρώο παρακολούθησης (μελέτη L2401) διεξήχθη για να συλλέξει δεδομένα για τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που πάσχουν από μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα με PDGFR- β αναδιάταξη και οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με imatinib. Οι 23 ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτό το μητρώο έλαβαν imatinib σε μια μέση ημερήσια δόση των 264 mg (εύρος: 100 έως 400 mg) με μέση διάρκεια 7,2 έτη (εύρος από 0,1 έως 12,7 έτη). Λόγω της φύσης αυτού του μητρώου, τα δεδομένα αιματολογικής, κυτταρογενετικής και μοριακής αξιολόγησης ήταν διαθέσιμα για 22, 9 και 17 από τους 23 εγγεγραμμένους ασθενείς, αντίστοιχα. Υποθέτοντας συντηρητικά ότι οι ασθενείς με ελλιπή δεδομένα δεν ανταποκρίθηκαν, η CHR παρατηρήθηκε σε 20/23 (87%) ασθενείς, η CCyR σε 9/23 (39,1%) ασθενείς και η MR σε 11/23 (47,8%) ασθενείς, αντίστοιχα. Όταν το ποσοστό ανταπόκρισης υπολογίζεται από ασθενείς με τουλάχιστον μία έγκυρη αξιολόγηση, το ποσοστό ανταπόκρισης για τη CHR, CCyR και MR ήταν 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) και 11/17 (64,7%), αντίστοιχα.

Επιπρόσθετα, επιπλέον 24 ασθενείς με MDS/MPD αναφέρθηκαν σε 13 αναφορές. 21 ασθενείς έλαβαν imatinib 400 mg ημερησίως ενώ οι άλλοι 3 ασθενείς έλαβαν χαμηλότερες δόσεις. Σε έντεκα ασθενείς που ανιχνεύθηκαν PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις, στους 9 επετεύχθη CHR και σε έναν PHR. Η ηλικία αυτών των ασθενών κυμάνθηκε από 2 έως 79 ετών. Σε μια πρόσφατη δημοσίευση αναθεωρημένες πληροφορίες από 6 από τους 11 ασθενείς απεκάλυψε ότι όλοι οι ασθενείς παρέμειναν σε κυτταρογενετική ύφεση (εύρος 32-38 μήνες). Η ίδια δημοσίευση ανέφερε μακροχρόνια δεδομένα παρακολούθησης από 12 ασθενείς με MDS/MPD με PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις (5 ασθενείς από τη μελέτη B2225). Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν imatinib για διάμεσο χρονικό διάστημα 47 μηνών (εύρος 24 ημέρες - 60 μήνες). Σε 6 από αυτούς τους ασθενείς η παρακολούθηση υπερβαίνει τώρα τα 4 έτη. Έντεκα ασθενείς ανέπτυξαν ταχεία CHR, δέκα είχαν πλήρη επίλυση των κυτταρογενετικών ανωμαλιών και μια μείωση ή εξάλειψη των αντιγράφων με βάση την εξέταση RT-PCR. Οι αιματολογικές και κυτταρογενετικές ανταποκρίσεις έχουν διατηρηθεί για ένα διάμεσο χρονικό διάστημα των 49 μηνών (εύρος 19-60) και 47 μηνών (εύρος 16-59), αντίστοιχα. Η συνολική επιβίωση είναι 65 μήνες από τη διάγνωση (εύρος 25-234). Η χορήγηση του imatinib σε ασθενείς χωρίς γενετική μετάταξη γενικά έχει αποτέλεσμα τη μη βελτίωση.



Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με MDS/MPD. Σε 4 δημοσιεύσεις αναφέρθηκαν πέντε (5) ασθενείς με MDS/MPD σχετιζόμενες με PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις. Οι ασθενείς αυτοί ήταν ηλικίας από 3 μηνών έως 4 ετών και τους χορηγείτο imatininb σε δοσολογία 50 mg ημερησίως ή δοσολογίες από 92,5 έως 340 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως. Σε όλους τους ασθενείς είχε επιτευχθεί πλήρης αιματολογική ανταπόκριση, κυταρογενετική ανταπόκριση και/ή κλινική ανταπόκριση.

#### Κλινικές μελέτες σε HES/CEL

Μια ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, φάσης II κλινική μελέτη (μελέτη B2225) διεξήχθη ελέγχοντας το imatinib σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών που έπασχαν από απειλητικές για τη ζωή νόσους σχετιζόμενες με Abl, kit PDGFR της πρωτεΐνης κινάσης της τυροσίνης. Σ' αυτήν την μελέτη, 14 ασθενείς με HES/CEL έλαβαν αγωγή με 100 mg έως 1.000 mg imatinib ημερησίως. Επιπλέον 162 ασθενείς με HES/CEL που αναφέρθηκαν σε 35 δημοσιευμένες αναφορές και σειρές περιστατικών έλαβαν imatinib σε δόσεις από 75 mg έως 800 mg ημερησίως. Κυταρογενετικές ανωμαλίες αξιολογήθηκαν σε 117 από το συνολικό πληθυσμό των 176 ασθενών. Στους 61 απ' αυτούς τους 117 ασθενείς FIP1L1-PDGFRα σύντηξη της κινάσης αναγνωρίστηκε. Επιπρόσθετα τέσσερις HES ασθενείς ανευρέθησαν να είναι FIP1L1-PDGFRα -θετικοί σε άλλες 3 δημοσιευμένες αναφορές. Όλοι οι 65 FIP1L1-PDGFRα-θετικοί στη σύντηξη της κινάσης επέτυχαν μια CHR σταθερή για μήνες (εύρος από 1+ έως 44+ μήνες ευαισθητοποιημένο τη χρονική στιγμή της αναφοράς). Όπως αναφέρθηκε σε μια πρόσφατη δημοσίευση 21 από αυτούς τους 65 ασθενείς επίσης επέτυχαν πλήρη μοριακή ύφεση με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 28 μήνες (εύρος 13-67 μήνες). Η ηλικία αυτών των ασθενών κυμάνθηκε από 25 έως 72 έτη. Επιπρόσθετα, βελτιώσεις στη συμπτωματολογία και σε άλλες οργανικές ανωμαλίες δυσλειτουργίας αναφέρθηκαν από τους ερευνητές στις αναφορές περιστατικών. Βελτιώσεις αναφέρθηκαν στο καρδιακό, νευρικό, δέρματος/υποδορίου ιστού, αναπνευστικό/θωρακικό/μεσοθωράκιο, μυοσκελετικό/συνδετικού ιστού/αγγειακό και γαστρεντερικό σύστημα όργανο.

Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με HES/CEL. Σε 3 δημοσιεύσεις αναφέρθηκαν τρεις (3) ασθενείς με HES και CEL σχετιζόμενες με PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις. Οι ασθενείς αυτοί ήταν ηλικίας από 2 έως 16 ετών και τους χορηγείτο imatininb σε δοσολογία 300 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως ή δοσολογίες από 200 έως 400 mg ημερησίως. Σε όλους τους ασθενείς είχε επιτευχθεί πλήρης αιματολογική ανταπόκριση, πλήρης κυταρογενετική ανταπόκριση και/ή πλήρης μοριακή ανταπόκριση.

#### Κλινικές μελέτες σε DFSP

Μια κλινική μελέτη φάσης II, ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική (μελέτη B2225) διεξήχθη περιλαμβάνοντας 12 ασθενείς με DFSP που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με imatinib 800 mg ημερησίως. Η ηλικία των DFSP ασθενών κυμαίνονταν από 23 έως 75 έτη. Το DFSP ήταν μεταστατικό, τοπικά υποτροπιάζον μετά την αρχική χειρουργική εκτομή και θεωρήθηκε ότι περαιτέρω χειρουργική εκτομή δεν θα επέφερε βελτίωση κατά το χρόνο εισαγωγής στη μελέτη. Η κύρια ένδειξη αποτελεσματικότητας βασίζεται στα αντικειμενικά ποσοστά ανταπόκρισης. Από τους 12 ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη οι 9 ανταποκρίθηκαν ο ένας πλήρως και οι 8 μερικώς. Τρεις από τους μερικά ανταποκρινόμενους θεωρήθηκαν μεταγενέστερα ελεύθεροι νόσου λόγω της χειρουργικής επέμβασης. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας για τη μελέτη B2225 ήταν 6,2 μήνες με μέγιστη διάρκεια 24,3 μήνες. Επιπλέον 6 ασθενείς με DFSP των οποίων οι ηλικίες κυμάνθηκαν από 18 μήνες έως 49 έτη που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με imatinib αναφέρθηκαν σε 5 δημοσιευμένες μεμονωμένες αναφορές. Οι ενήλικες ασθενείς που αναφέρθηκαν στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία έλαβαν imatinib είτε 400 mg ημερησίως (4 περιπτώσεις) είτε 800 mg ημερησίως (1 περίπτωση). Πέντε (5) ασθενείς ανταποκρίθηκαν, 3 πλήρως και 2 μερικώς. Ο διάμεσος χρόνος διάρκειας θεραπείας στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία κυμάνθηκε από 4 εβδομάδες έως και περισσότερο από 20 μήνες. Η μετατόπιση t(17:22)[(q22;q13)], ή το γονιδιακό προϊόν της ήταν παρόν σχεδόν σε όλους όσους ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με imatinib.

Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με DFSP. Σε 3 δημοσιεύσεις αναφέρθηκαν πέντε (5) ασθενείς με DFSP και PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις. Οι ασθενείς αυτοί ήταν ηλικίας από νεογέννητα έως 14 ετών και τους χορηγείτο imatininb σε δοσολογία 50 mg ημερησίως ή δοσολογίες από 400 έως 520 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως. Σε όλους τους ασθενείς είχε επιτευχθεί μερική και/ή πλήρης ανταπόκριση.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Φαρμακοκινητική του imatinib

Η φαρμακοκινητική του imatinib έχει εκτιμηθεί σε ένα εύρος δόσεων από 25 έως 1.000 mg. Τα προφίλ της φαρμακοκινητικής του στο πλάσμα αναλύθηκαν είτε την 1η ημέρα, είτε την 7η ημέρα είτε την 28η ημέρα, όπου μέχρι τότε στις συγκεντρώσεις του πλάσματος είχε επιτευχθεί σταθερή κατάσταση.

### Απορρόφηση

Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του imatinib είναι 98%. Η διακύμανση της AUC του imatinib στο πλάσμα ήταν υψηλή μεταξύ των ασθενών μετά από μία από του στόματος δόση. Όταν χορηγείται με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος το ποσοστό της απορρόφησης του imatinib ήταν ελάχιστα μειωμένο (11% μείωση στη C<sub>max</sub> και επιμήκυνση του t<sub>max</sub> κατά 1,5 ώρα) με μια μικρή μείωση στη AUC (7,4%) συγκρινόμενο με καταστάσεις νηστείας. Δεν έχει διερευνηθεί το αποτέλεσμα προηγούμενης επέμβασης στο γαστρεντερικό σύστημα στην απορρόφηση του φαρμάκου.

### Κατανομή

Σε κλινικά σχετιζόμενες συγκεντρώσεις του imatinib, η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν περίπου 95% στο επίπεδο των *in vitro* πειραμάτων, κύρια με την λευκωματίνη και την άλφα<sub>2</sub>-γλυκοπρωτεΐνη και με μικρή σύνδεση με τη λιποπρωτεΐνη.

### Βιομετασηματισμός

Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης στον άνθρωπο είναι το παράγωγο N-διμεθυλιωμένη πιπεραζίνη, το οποίο δείχνει την ίδια αποτελεσματικότητα με το γονικό φάρμακο. Η AUC του πλάσματος γι' αυτόν το μεταβολίτη βρέθηκε να είναι μόνο το 16% της AUC για το imatinib. Η πρωτεΐνη του πλάσματος που δεσμεύεται από τον N-διμεθυλιωμένο μεταβολίτη είναι παρόμοια με αυτή του γονικού φαρμάκου.

Το imatinib και ο N-διμεθυλιωμένος μεταβολίτης μαζί, ευθύνονται για περίπου 65% της κυκλοφορούσας ραδιενέργειας (AUC(0-48h)). Η υπόλοιπη κυκλοφορούσα ραδιενέργεια αποτελείται από έναν αριθμό δευτερευόντων μεταβολιτών.

Τα αποτελέσματα *in vitro* έδειξαν ότι το CYP3A4 ήταν το πιο σημαντικό ένζυμο του ανθρωπίνου P450 που καταλύει τη βιομετατροπή του imatinib. Από μια ομάδα πιθανών συγχορηγούμενων θεραπευτικών αγωγών (ακεταμινοφαίνη, ασκλοβίρη, αλλοπουρινόλη, αμφοτερικίνη, κυταραβίνη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, υδροξουρία, νορφλοξασίνη, πενικιλίνη V) μόνο η ερυθρομυκίνη (IC<sub>50</sub> 50 μM) και η φλουκοναζόλη (IC<sub>50</sub> 118 μM) έδειξαν αναστολή του μεταβολισμού του imatinib που μπορεί να έχει κλινική σχέση.

Το imatinib εμφανίστηκε *in vitro* να είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας των υποστρωμάτων δεικτών για το CYP2C9, CYP2D6 και CYP3A4/5. Οι τιμές K<sub>i</sub> στα ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα ήταν 27, 7,5 και 7,9 μmol/l, αντίστοιχα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του imatinib σε ασθενείς ήταν 2–4 μmol/l, επομένως μια αναστολή του μεταβολισμού του CYP2D6 και/ή του ενδιάμεσου-CYP3A4/5 των συγχορηγούμενων φαρμάκων είναι πιθανή. Το imatinib δεν παρεμβαίνει στη βιομετατροπή της 5-φθοριοουρακίλης αλλά αναστέλλει τον μεταβολισμό της πακλιταξέλης ως αποτέλεσμα της ανταγωνιστικής αναστολής του CYP2C8 (K<sub>i</sub>=34,7 μM). Αυτή η τιμή K<sub>i</sub> είναι κατά πολύ μεγαλύτερη από τα αναμενόμενα επίπεδα στο πλάσμα του imatinib στους ασθενείς, επομένως δεν αναμένεται αλληλεπίδραση με τη συγχορήγηση είτε της 5-φθοριοουρακίλης ή πακλιταξέλης και imatinib.

### Αποβολή

Βάσει της ανεύρεσης του συστατικού (ων) μετά από μια από του στόματος δόση σεσημασμένου με <sup>14</sup>C-imatinib, 81% περίπου της δόσης ανευρεθεί εντός 7 ημερών στα κόπρανα (68% της δόσης) και στα ούρα (13% της δόσης). Το αμετάβλητο imatinib υπολογίσθηκε στο 25% της δόσης (5% στα ούρα, 20% στα κόπρανα), το υπόλοιπο ήταν μεταβολίτες.

### Φαρμακοκινητική στο πλάσμα

Μετά από του στόματος χορήγηση σε υγιείς εθελοντές, ο t<sub>1/2</sub> ήταν περίπου 18 ώρες, υποδηλώνοντας ότι η μια φορά την ημέρα δοσολογία είναι η κατάλληλη. Η αύξηση στη μέση AUC με αυξανόμενη δόση ήταν γραμμική και δοσοαναλογική στο φάσμα δόσεων από 25–1.000 mg imatinib μετά από του στόματος χορήγηση. Δεν υπήρξε καμία αλλαγή στην κινητική του imatinib σε επαναλαμβανόμενη δοσολογία και η

συσσώρευση ήταν 1,5–2,5 φορές σε σταθερή κατάσταση, όταν η δοσολόγηση ήταν μία φορά την ημέρα.

#### Φαρμακοκινητική στον πληθυσμό

Βάσει φαρμακοκινητικών αναλύσεων στον πληθυσμό ασθενών με ΧΜΛ, υπήρξε μια μικρή επίδραση της ηλικίας στον όγκο κατανομής (12% αύξηση σε ασθενείς ηλικίας > 65 ετών). Αυτή η αλλαγή δεν θεωρείται ότι είναι κλινικά σημαντική. Η επίδραση του σωματικού βάρους στη κάθαρση του imatinib είναι τέτοια ώστε για ένα ασθενή που ζυγίζει 50 kg, η μέση κάθαρση αναμένεται να είναι 8,5 l/h, ενώ για ένα ασθενή που ζυγίζει 100 kg θα αυξηθεί στα 11,8 l/h. Αυτές οι αλλαγές δεν θεωρούνται αρκετές ώστε να δικαιολογούν τη ρύθμιση της δόσης με βάση τα kg του σωματικού βάρους. Το γένος δεν επηρεάζει τη κινητική του imatinib.

#### Φαρμακοκινητική στον παιδιατρικό πληθυσμό

Όπως και σε ενήλικες ασθενείς το imatinib απορροφήθηκε ταχέως μετά από του στόματος χορήγηση σε παιδιατρικούς ασθενείς τόσο σε μελέτες φάσης I όσο και σε μελέτες φάσης II. Με τη χορήγηση δόσης 260 και 340 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα στα παιδιά επετεύχθη παρόμοια έκθεση, όπως με τις δόσεις 400 mg και 600 mg αντίστοιχα, σε ενήλικες ασθενείς. Η σύγκριση της AUC<sub>(0-24)</sub> την ημέρα 8 και την ημέρα 1 σε δόση 340 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα αποκάλυψε συσσώρευση κατά 1,7 φορές του φαρμάκου μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μια φορά την ημέρα.

Βάσει φαρμακοκινητικών αναλύσεων στο συμμετέχοντα πληθυσμό παιδιατρικών ασθενών με αιματολογικές διαταραχές (ΧΜΛ, Ph+ ΟΛΛ, ή άλλες αιματολογικές διαταραχές που αντιμετωπίζονται με imatinib) η κάθαρση του imatinib αυξάνεται με την αύξηση της επιφάνειας σώματος (BSA). Μετά τη διόρθωση της επίδρασης του BSA, άλλα δημογραφικά στοιχεία όπως ηλικία, βάρος σώματος και δείκτης μάζας σώματος δεν είχαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην έκθεση στο imatinib. Η ανάλυση επιβεβαίωσε ότι η έκθεση στο imatinib σε παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν 260 mg/m<sup>2</sup> μια φορά ημερησίως (δεν υπερβαίνει τα 400 mg μια φορά ημερησίως) ή 340 mg/m<sup>2</sup> μια φορά ημερησίως (δεν υπερβαίνει τα 600 mg μια φορά ημερησίως) ήταν παρόμοια με αυτή των ενήλικων ασθενών που λάμβαναν 400 mg ή 600 mg μια φορά ημερησίως.

#### Οργανική λειτουργική ανεπάρκεια

Το imatinib και οι μεταβολίτες του δεν απεκκρίνονται σε σημαντικό βαθμό μέσω του νεφρού. Ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας φαίνεται να παρουσιάζουν μια μεγαλύτερη έκθεση στο πλάσμα απ' ό,τι ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η αύξηση είναι περίπου 1,5 έως 2 φορές που αντιστοιχεί σε 1,5 φορά αύξηση στο πλάσμα της AGP με την οποία το imatinib δεσμεύεται ισχυρά. Η κάθαρση του ελεύθερου φαρμάκου του imatinib είναι πιθανόν παρόμοια μεταξύ ασθενών με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και εκείνων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία επειδή η νεφρική απέκκριση αντιπροσωπεύει μόνο μια ήσσονος σημασίας οδό αποβολής του imatinib (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αν και τα αποτελέσματα της φαρμακοκινητικής ανάλυσης έδειξαν ότι υπάρχει μια σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων, η διάμεση έκθεση στο imatinib δεν αυξήθηκε σε ασθενείς με ποικίλους βαθμούς ηπατικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα προκλινικά στοιχεία ασφάλειας του imatinib εκτιμήθηκαν σε αρουραίους, σκύλους, πιθήκους και κουνέλια.

Τοξικολογικές μελέτες πολλαπλής δοσολογίας αποκάλυψαν ήπιες έως μέτριες αιματολογικές αλλαγές σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους, συνοδευόμενες από αλλαγές στο μυελό των οστών στους αρουραίους και τους σκύλους.

Το ήπαρ ήταν το όργανο-στόχος στους αρουραίους και τους σκύλους. Ήπιες έως μέτριες αυξήσεις των τρανσαμινασών και ελαφρές μειώσεις της χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, ολικής πρωτεΐνης και των επιπέδων της λευκοματίνης παρατηρήθηκαν και στα δύο είδη. Δεν παρατηρήθηκαν ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις στο ήπαρ των αρουραίων. Παρατηρήθηκε σοβαρή ηπατοτοξικότητα στους σκύλους που

αντιμετωπίστηκαν επί 2 εβδομάδες, με αύξηση των ηπατικών ενζύμων, ηπατοκυτταρική νέκρωση, νέκρωση του χοληδόχου πόρου και υπερπλασία του χοληδόχου πόρου.

Σε πιθήκους αντιμετωπισθέντες επί 2 εβδομάδες παρατηρήθηκε νεφροτοξικότητα, με εστιακή μεταλλοποίηση και διάταση των νεφρικών σωληναρίων και σωληναριακή νέκρωση. Σε πολλά απ' αυτά τα ζώα παρατηρήθηκε αυξημένο άζωτο ουρίας αίματος (BUN) και κρεατινίνη. Στους αρουραίους, σε δόσεις  $\geq 6$  mg/kg σε μελέτη διάρκειας 13 εβδομάδων παρατηρήθηκε υπερπλασία του μεταβατικού επιθηλίου των νεφρικών θηλών και της ουροδόχου κύστεως, χωρίς διαταραχές εργαστηριακών παραμέτρων στον ορό ή τα ούρα. Παρουσιάστηκε αυξημένο ποσοστό ευκαιριακών λοιμώξεων σε χρόνια θεραπεία με το imatinib.

Σε μελέτη διάρκειας 39 εβδομάδων σε πιθήκους δεν καθορίστηκε NOAEL (όριο δόσης χωρίς παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες) στην κατώτερη δόση των 15 mg/kg, περίπου το 1/3 της μέγιστης δόσης των 800 mg για τον άνθρωπο, βάσεις της επιφάνειας σώματος. Η αγωγή είχε σαν αποτέλεσμα επιδείνωση των φυσιολογικών κατεσταλμένων λοιμώξεων από ελονοσία σε αυτά τα ζώα.

Το imatinib δεν θεωρήθηκε γονοτοξικό, όταν δοκιμάστηκε σε μία *in vitro* δοκιμασία βακτηριολογικών κυττάρων (Ames test), μία *in vitro* δοκιμασία κυττάρων θηλαστικών (λέμφωμα ποντικών) και σε *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνα. Θετικά γονοτοξικά αποτελέσματα ελήφθησαν για το imatinib σε μία *in vitro* δοκιμασία κυττάρων θηλαστικών (ωοθήκη κινεζικού hamster) για διάσπαση των γονιδίων (διάσπαση των χρωμοσωμάτων) παρουσία μεταβολικής ενεργοποίησης. Δύο ενδιάμεσα της διαδικασίας παραγωγής, τα οποία ευρίσκονται επίσης παρόντα στο τελικό προϊόν, είναι θετικά για μεταλλαξιογένεση στη δοκιμασία Ames. Ένα εξ αυτών των δύο ενδιάμεσων ήταν επίσης θετικά στη δοκιμασία του λεμφώματος των ποντικών.

Σε μία μελέτη γονιμότητας, σε αρσενικούς αρουραίους που έλαβαν αγωγή για 70 ημέρες πριν το ζευγάρισμα, το βάρος των όρχεων και της επιδιδυμίδας και το ποσοστό κινητικότητας των σπερματοζωαρίων στο σπέρμα μειώθηκαν στη δόση των 60 mg/kg, δόση περίπου ανάλογης με εκείνη των 800 mg ημερησίως, βάσει της επιφάνειας σώματος. Αυτό δεν παρατηρήθηκε σε δόσεις  $\leq 20$  mg/kg. Επίσης στους σκύλους, σε από του στόματος δόσεις  $> 30$  mg/kg παρατηρήθηκε ελαφριά έως μέτρια μείωση στη σπερματογένεση. Όταν οι θηλυκοί αρουραίοι έλαβαν αγωγή 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα και έως την 6η ημέρα της κυοφορίας, δεν υπήρξε καμία επίδραση στο ζευγάρισμα ή στον αριθμό των εγκύων. Στη δόση των 60 mg/kg, οι θηλυκοί αρουραίοι είχαν σημαντικές απώλειες εμβρύων μετά την εμφύτευση και μειωμένο αριθμό ζωντανών νεογνών. Αυτό δεν παρατηρήθηκε σε δόσεις  $\leq 20$  mg/kg.

Σε μια μελέτη προ και μετά-γεννητικής ανάπτυξης στους αρουραίους, με από του στόματος δόση, παρατηρήθηκαν ερυθρές εκκρίσεις από τον κόλπο της μητέρας, στην ομάδα των 45 mg/kg/ημέρα την ημέρα 14 ή την ημέρα 15 της κύησης. Στην ίδια δόση ο αριθμός των θνησιγενών νεογέννητων και επίσης αυτών που πέθαναν τις ημέρες 0 έως 4 μετά τον τοκετό ήταν αυξημένες. Στη γενιά F1 στο ίδιο επίπεδο δόσης, το μέσο βάρος σώματος παρουσίαζε ελάττωση από τη γέννηση μέχρι την τελική θανάτωση και ο αριθμός των νεογνών που επέτυχαν τα κριτήρια για διαχωρισμό της ακροποσθίας μειώθηκε ελαφρά. Η γονιμότητα της γενιάς F1 δεν επηρεάστηκε, ενώ στα 45 mg/kg/ημέρα παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός επαναρροφήσεων και μειωμένος αριθμός βιώσιμων εμβρύων. Το όριο δόσης χωρίς παρατηρηθέν αποτέλεσμα (NOEL), τόσο για τη μητρική γενιά όσο και για τη γενιά F1 ήταν 15 mg/kg/ημέρα (ένα τέταρτο της μέγιστης δόσης στον άνθρωπο που είναι 800 mg).

Το imatinib ήταν τερατογόνο στους αρουραίους, χορηγούμενο κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, σε δόσεις  $\geq 100$  mg/kg, περίπου ανάλογης της μέγιστης κλινικής δόσης των 800 mg/ημέρα, βάσει της επιφάνειας σώματος. Οι τερατογόνες επιδράσεις περιελάμβαναν εξωεγκεφαλο ή εγκεφαλοκίλη, από εσμικρυσμένο μετωπιαίο οστόν και απόντα βρεγματικά οστά. Αυτές οι επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν σε δόσεις  $\leq 30$  mg/kg.

Δεν ταυτοποιήθηκαν νέα όργανα στόχοι στην τοξικολογική μελέτη ανάπτυξης σε νεαρούς αρουραίους (ημέρα 10 έως 70 μετά τον τοκετό) σε σχέση με τα γνωστά όργανα στόχους σε ενήλικες αρουραίους. Στην τοξικολογική μελέτη σε νεαρούς αρουραίους, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη, καθυστέρηση κολπικού ανοίγματος και διαχωρισμός της ακροποσθίας σε έκθεση περίπου 0,3 έως 2 φορές της μέσης

παιδιατρικής κατά την υψηλότερη συνιστώμενη δόση των 340 mg/m<sup>2</sup>. Επιπλέον, παρατηρήθηκε θνησιμότητα σε νεαρά ζώα (γύρω στη φάση του απογαλακτισμού) σε έκθεση περίπου 2 φορές της μέσης παιδιατρικής κατά την υψηλότερη συνιστώμενη δόση των 340 mg/m<sup>2</sup>.

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, διάρκειας 2 ετών, η χορήγηση του imatinib σε δόσεις 15, 30 και 60 mg/kg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα μια στατιστικά σημαντική μείωση της μακροβιότητας των αρρένων στα 60 mg/kg/ημέρα και των θηλέων σε δόσεις  $\geq$  30 mg/kg/ημέρα. Η παθολογοανατομική εξέταση των απογόνων απεκάλυψε ως πρωταρχικές αιτίες θανάτου ή λόγους για θυσία τη μυοκαρδιοπάθεια (και στα δύο φύλλα), τη χρόνια προοδευτική νεφροπάθεια (στα θήλεα) και το θήλωμα του αδένου της ακροποσθίας. Τα όργανα στόχοι για τις νεοπλαστικές μεταβολές ήταν οι νεφροί, η ουροδόχος κύστη, η ουρήθρα, ο αδένος της ακροποσθίας και κλειτορίδας, το λεπτό έντερο, οι παραθυροειδείς αδένες, τα επινεφρίδια και ο μη αδενώδης στόμαχος.

Το θήλωμα/καρκίνωμα του αδένου της ακροποσθίας/κλειτορίδας παρατηρήθηκε σε δόσεις από 30 mg/kg/ημέρα και άνω που αντιπροσωπεύει περίπου 0,5 ή 0,3 φορές την ανθρώπινη ημερήσια έκθεση (με βάση την AUC) στα 400 mg/ημέρα ή στα 800 mg/ημέρα, αντίστοιχα και 0,4 φορές την ανθρώπινη ημερήσια έκθεση στα παιδιά (με βάση την AUC) στα 340 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα. Το όριο δόσης χωρίς παρατηρηθέν αποτέλεσμα (NOEL) ήταν 15 mg/kg/ημέρα. Το νεφρικό αδένωμα/καρκίνωμα, η ουροδόχος κύστη και το θήλωμα της ουρήθρας, τα αδενοκαρκινώματα του λεπτού εντέρου, τα αδενώματα των παραθυροειδών αδένων, οι καλοήθεις και κακοήθεις μυελώδεις όγκοι των επινεφριδίων και τα θηλώματα/καρκινώματα του μη-αδενώδους στομάχου παρατηρήθηκαν στα 60 mg/kg/ημέρα, που αντιπροσωπεύει περίπου 1,7 ή 1 φορά την ανθρώπινη ημερήσια έκθεση (με βάση την AUC) στα 400 mg/ημέρα ή στα 800 mg/ημέρα αντίστοιχα και 1,2 φορές την ανθρώπινη ημερήσια έκθεση στα παιδιά (με βάση την AUC) στα 340 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα. Το όριο δόσης χωρίς παρατηρηθέν αποτέλεσμα (NOEL) ήταν 30 mg/kg/ημέρα.

Ο μηχανισμός από τη μελέτη καρκινογένεσης στους αρουραίους και η συσχέτιση των ευρημάτων αυτών με τον άνθρωπο δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί.

Μη νεοπλαστικές αλλοιώσεις που δεν διερευνήθηκαν σε προηγούμενες προκλινικές μελέτες ήταν το καρδιαγγειακό σύστημα, το πάγκρεας, τα ενδοκρινή όργανα και τα δόντια. Οι πιο σημαντικές αλλαγές περιελάμβαναν καρδιακή υπερτροφία και διάταση που οδήγησε σε σημεία καρδιακής ανεπάρκειας σε μερικά ζώα.

Η δραστική ουσία imatinib παρουσιάζει ένα περιβαλλοντικό κίνδυνο στους οργανισμούς όπου δημιουργεί ίζημα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Imatinib Actavis 50 mg σκληρά καψάκια

*Περιεχόμενο καψακίου*

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη

Κοποβιδόνη

Κροσποβιδόνη

Στεατυλοφουμαρικό νάτριο

Πυρίτιο, υδρόφοβο κολλοειδές

Πυρίτιο, άνυδρο κολλοειδές

*Κέλυφος καψακίου*

Υπρομελλόζη

Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172)

*Μελάνι εκτύπωσης*  
Shellac  
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Προπυλενογλυκόλη  
Διάλυμα αμμωνίας  
Υδροξείδιο του καλίου

Imatinib Actavis 100 mg σκληρά καψάκια

*Περιεχόμενο καψακίου*  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Κοποβιδόνη  
Κροσποβιδόνη  
Στεατυλοφουμαρικό νάτριο  
Πυρίτιο, υδρόφοβο κολλοειδές  
Πυρίτιο, άνυδρο κολλοειδές

Κέλυφος καψακίου

Υπρομελλόζη  
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)  
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172)  
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)

Μελάνι εκτύπωσης

Shellac  
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Προπυλενογλυκόλη  
Διάλυμα αμμωνίας  
Υδροξείδιο του καλίου

Imatinib Actavis 400 mg σκληρά καψάκια

*Περιεχόμενο καψακίου*  
Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Κοποβιδόνη  
Κροσποβιδόνη  
Στεατυλοφουμαρικό νάτριο  
Πυρίτιο, υδρόφοβο κολλοειδές  
Πυρίτιο, άνυδρο κολλοειδές

Κέλυφος καψακίου

Υπρομελλόζη  
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)  
Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172)  
Κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E 172)  
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172)

Μελάνι εκτύπωσης

Shellac Glaze-45%  
Μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Προπυλενογλυκόλη  
Υδροξείδιο του αμμωνίου 28%

## 6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

#### 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

#### 6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Imatinib Actavis 50 mg σκληρά καψάκια  
Κυψέλες από Al/PVC/Aclar. Μία κυψέλη περιέχει 10 καψάκια.

Συσκευασία που περιέχει 30 ή 90 καψάκια.

Imatinib Actavis 100 mg σκληρά καψάκια  
Κυψέλες από Al/PVC/Aclar. Μία κυψέλη περιέχει 8 ή 10 καψάκια.  
Συσκευασία που περιέχει 24, 48, 60, 96, 120 ή 180 καψάκια.

Imatinib Actavis 400 mg σκληρά καψάκια  
Κυψέλες από Al/PVC/Aclar. Μία κυψέλη περιέχει 10 δισκία.  
Συσκευασία που περιέχει 10, 30, 60 ή 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Χειρισμός των ανοιχτών καψακίων από γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία  
Εφόσον μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα, καθώς και ο πιθανός κίνδυνος για το ανθρώπινο έμβryo είναι άγνωστος, οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που ανοίγουν καψάκια θα πρέπει να συμβουλευόνται ώστε να χειρίζονται το περιεχόμενο με προσοχή και να αποφεύγουν την επαφή με το δέρμα ή τα μάτια ή την εισπνοή (βλ. παράγραφο 4.6). Τα χέρια θα πρέπει να πλένονται αμέσως μετά το χειρισμό ανοιχτών καψακίων.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### 7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkurgata 76-78  
IS-220 Hafnarfjörður  
Ισλανδία

### 8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Imatinib Actavis 50 mg σκληρά καψάκια  
EU/1/13/825/001  
EU/1/13/825/002

Imatinib Actavis 100 mg σκληρά καψάκια  
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 σκληρά καψάκια

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

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Απριλίου 2013  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 8 Ιανουαρίου 2018

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ



## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Imatinib Actavis 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Imatinib Actavis 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Imatinib Actavis 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg imatinib (ως mesilate).

*Έκδοχα με γνωστές δράσεις:*

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 0,19 mg λεκιθίνη (σόγιας) (E322).

Imatinib Actavis 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg imatinib (ως mesilate).

*Έκδοχα με γνωστές δράσεις:*

Κάθε επικαλυμμένο δισκίο περιέχει 0,75 mg λεκιθίνη (σόγιας) (E322).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Imatinib Actavis 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Στρογγυλό, διαμέτρου 9,2 mm, αμφίκυρτο σκούρο κίτρινο έως καφέ επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, που φέρει τυπωμένο το λογότυπο της εταιρείας στη μία πλευρά και την ένδειξη «36» καθώς και εγκοπή στην άλλη πλευρά.

Το δισκίο μπορεί να διαχωρισθεί σε δύο ίσες δόσεις.

Imatinib Actavis 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Οβάλ σχήματος, 18,6x6,6 mm, αμφίκυρτο σκούρο κίτρινο έως καφέ επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, που φέρει τυπωμένο το λογότυπο της εταιρείας στη μία πλευρά και την ένδειξη «37» καθώς και εγκοπή στην άλλη πλευρά.

Η εγκοπή δεν χρησιμεύει για τη θραύση του δισκίου.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Imatinib Actavis ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση

- παιδιατρικών ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) θετική (Ph+) για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (bcr-abl), για τους οποίους η μεταμόσχευση μυελού των οστών δεν θεωρείται θεραπεία πρώτης γραμμής.
- παιδιατρικών ασθενών με ΧΜΛ (Ph+) σε χρόνια φάση μετά από αποτυχία σε θεραπεία με ιντερφερόνη-άλφα ή σε επιταχυνόμενη φάση ή σε βλαστική κρίση.
- ενηλίκων ασθενών με ΧΜΛ (Ph+) σε βλαστική κρίση.
- ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+ ΟΛΛ) μαζί με χημειοθεραπεία.
- ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική Ph+ ΟΛΛ ως μονοθεραπεία.

- ενηλίκων ασθενών με μυελοδυσπλαστικές/μυελοϋπερπλαστικές νόσους (MDS/MPD) που σχετίζονται με γονιδιακές αναδιατάξεις του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα που παράγεται από τα αιμοπετάλια (PDGFR).
- ενηλίκων ασθενών με σοβαρό υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο (HES) και/ή χρόνια ηωσινοφιλική λευχαιμία (CEL) με FIP1L1-PDGFRα αναδιάταξη.

Η αποτελεσματικότητα του imatinib στην έκβαση της μεταμόσχευσης του μυελού των οστών δεν έχει διευκρινισθεί.

Το Imatinib Actavis ενδείκνυται για

- την θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ανεγχείρητο, δερματοϊνοσάρκωμα protuberans (DFSP) και ενηλίκων ασθενών με υποτροπιάζον και/ή μεταστατικό DFSP που δεν είναι κατάλληλοι για εγχείρηση.

Στους ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς η αποτελεσματικότητα του imatinib βασίζεται στα συνολικά αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης και στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου σε ΧΜΛ, στα αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης σε Ph+ ΟΛΛ, MDS/MPD, στα αιματολογικά ποσοστά ανταπόκρισης σε HES/CEL και στα αντικειμενικά ποσοστά ανταπόκρισης σε ενήλικες ασθενείς με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό DFSP. Η εμπειρία με imatinib σε ασθενείς με MDS/MPD που σχετίζονται με γονιδιακές αναδιατάξεις του PDGFR είναι πολύ περιορισμένη (βλ. παράγραφο 5.1). Εκτός από τη νεοδιαγνωσθείσα χρόνια φάση της ΧΜΛ, δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες που να καταδεικνύουν κλινικό όφελος ή αυξημένη επιβίωση για αυτές τις νόσους.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά από πεπειραμένο ιατρό στη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες και κακοήθη σαρκώματα, όπως ενδείκνυται.

### Δοσολογία

#### Δοσολογία για ΧΜΛ σε ενήλικες ασθενείς

Η συνιστώμενη δόση του imatinib είναι 600 mg/ημέρα για ενήλικες ασθενείς σε βλαστική κρίση. Ως βλαστική κρίση ορίζεται η παρουσία βλαστών  $\geq 30\%$  στο αίμα ή στο μυελό των οστών ή η παρουσία εξωμυελικής νόσου άλλης από την ηπατοσπληνομεγαλία.

Διάρκεια αγωγής: Σε κλινικές μελέτες, η θεραπευτική αγωγή με imatinib συνεχίστηκε μέχρι την εξέλιξη της νόσου. Το αποτέλεσμα της διακοπής της αγωγής μετά την επίτευξη πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης δεν έχει διερευνηθεί.

Αυξήσεις της δόσης από 600 mg σε 800 mg το μέγιστο (400 mg χορηγούμενα 2 φορές ημερησίως) σε ασθενείς με βλαστική κρίση χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο φάρμακο και σοβαρής, που δεν σχετίζεται με τη λευχαιμία, ουδετεροπενίας ή θρομβοπενίας στις ακόλουθες περιπτώσεις: εξέλιξη της νόσου (σε οποιοδήποτε στάδιο), αποτυχία να επιτευχθεί μια ικανοποιητική αιματολογική ανταπόκριση μετά από τουλάχιστον 3 μήνες θεραπευτικής αγωγής, αποτυχία να επιτευχθεί κυτταρογενετική ανταπόκριση μετά από 12 μήνες θεραπευτικής αγωγής, ή απώλεια προηγούμενης επίτευξης αιματολογικής ανταπόκρισης και/ή κυτταρογενετικής ανταπόκρισης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά μετά την κλιμάκωση της δόσης, δεδομένης της πιθανότητας για αυξημένη εμφάνιση ανεπιθύμητων αντιδράσεων στις υψηλότερες δοσολογίες.

#### Δοσολογία για ΧΜΛ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Η δοσολογία σε παιδιά θα πρέπει να καθορίζεται με βάση την επιφάνεια σώματος ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Σε παιδιά με ΧΜΛ σε χρόνια φάση και σε επιταχυνόμενη φάση ΧΜΛ συνιστάται δόση των  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  την ημέρα (να μην γίνεται υπέρβαση των 800 mg). Η αγωγή μπορεί να χορηγηθεί ως μια εφ'άπαξ ημερήσια δόση ή εναλλακτικά η ημερήσια δόση μπορεί να διαιρεθεί σε 2 χορηγήσεις, μια το πρωί και μια το βράδυ. Η συνιστώμενη δοσολογία, προς το παρόν, βασίζεται σε μικρό αριθμό παιδιατρικών ασθενών (βλ.

παραγράφους 5.1 και 5.2). Δεν υπάρχει εμπειρία με τη θεραπευτική αντιμετώπιση παιδιών ηλικίας κάτω των 2 ετών.

Αύξηση της δόσης από 340 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως σε 570 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως (χωρίς να γίνεται υπέρβαση της συνολικής δόσης των 800 mg) μπορεί να εξετασθεί σε παιδιά σε περίπτωση απουσίας σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών και απουσίας σοβαρής ουδετεροπενίας ή θρομβοκυτταροπενίας που δεν σχετίζεται με λευχαιμία στις ακόλουθες περιπτώσεις: εξέλιξη της νόσου (οποιαδήποτε χρονική στιγμή), αποτυχία να επιτευχθεί ικανοποιητική αιματολογική ανταπόκριση μετά από τουλάχιστον 3 μήνες αγωγής, αποτυχία να επιτευχθεί κυτταρογενετική ανταπόκριση μετά από 12 μήνες αγωγής ή απώλεια μιας προηγούμενης αιματολογικής και/ή κυτταρογενετικής ανταπόκρισης. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά μετά από κλιμάκωση της δόσης λόγω της πιθανότητας για αυξημένο ενδεχόμενο ανεπιθύμητης ενέργειας σε υψηλότερες δόσεις.

#### Δοσολογία για Ph+ ΟΑΛ σε ενήλικες ασθενείς

Η συνιστώμενη δόση του imatinib είναι 600 mg/ημέρα για ενήλικες ασθενείς με Ph+ ΟΑΛ. Αιματολόγοι ειδικοί στη διαχείριση αυτής της νόσου θα πρέπει να επιβλέπουν την αγωγή κατά τη διάρκεια όλων των φάσεων της αγωγής.

Θεραπευτικό σχήμα: Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, το imatinib έχει δείχθει να είναι αποτελεσματικό και ασφαλές όταν χορηγείται σε δόση 600 mg/ημέρα σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία κατά τη φάση εφόδου, στις φάσεις εδραίωσης και συντήρησης της χημειοθεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1) σε ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΟΑΛ. Η διάρκεια της θεραπείας με imatinib μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με το επιλεγθέν θεραπευτικό πρόγραμμα αλλά γενικά οι μεγαλύτερες σε χρόνο εκθέσεις στο imatinib έχουν αποδώσει καλύτερα αποτελέσματα.

Σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική Ph+ ΟΑΛ, η μονοθεραπεία με imatinib στα 600 mg/ημέρα είναι ασφαλής, αποτελεσματική και μπορεί να χορηγείται μέχρι να εμφανισθεί βελτίωση της νόσου.

#### Δοσολογία για Ph+ ΟΑΛ σε παιδιατρικούς ασθενείς

Η δοσολογία σε παιδιά θα πρέπει να καθορίζεται με βάση την επιφάνεια σώματος (mg/m<sup>2</sup>). Σε παιδιά με Ph+ ΟΑΛ συνιστάται δόση των 340 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα (να μην γίνεται υπέρβαση των 600 mg).

#### Δοσολογία για MDS/MPD

Η συνιστώμενη δόση του imatinib είναι 400 mg/ημέρα για ενήλικες ασθενείς με MDS/MPD.

Διάρκεια αγωγής: Στη μοναδική κλινική μελέτη που διεξήχθη έως τώρα, η αγωγή με imatinib συνεχίστηκε έως την εξέλιξη της νόσου (βλ. παράγραφο 5.1). Τη χρονική στιγμή της ανάλυσης, η διάμεση διάρκεια αγωγής ήταν 47 μήνες (24 ημέρες - 60 μήνες).

#### Δοσολογία για HES/CEL

Η συνιστώμενη δοσολογία του imatinib είναι 100 mg/ημέρα για ενήλικες ασθενείς με HES/CEL

Αύξηση της δόσης από 100 mg σε 400 mg μπορεί να ληφθεί υπόψη σε απουσία ανεπιθύμητων ενεργειών εάν οι εξετάσεις καταδεικνύουν μια ανεπαρκής ανταπόκριση στη θεραπεία.

Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται για όσο ο ασθενής εξακολουθεί να έχει όφελος.

#### Δοσολογία για DFSP

Η συνιστώμενη δόση του imatinib είναι 800 mg/ημέρα για ενήλικες ασθενείς με DFSP.

#### Ρύθμιση της δόσης για ανεπιθύμητες ενέργειες

*Μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες*

Εάν μια σοβαρή μη αιματολογική ανεπιθύμητη ενέργεια αναπτυχθεί με τη χρήση του imatinib, η αγωγή θα πρέπει να αποσυρθεί μέχρις ότου επιλυθεί το γεγονός. Κατόπιν η αγωγή μπορεί να επαναληφθεί καταλλήλως, ανάλογα με την αρχική σοβαρότητα του γεγονότος.

Εάν παρουσιασθούν αυξήσεις της χολερυθρίνης μεγαλύτερες από το τριπλάσιο του ανώτερου ορίου της φυσιολογικής τιμής ή των ηπατικών τρανσαμινασών μεγαλύτερες από το πενταπλάσιο των φυσιολογικών τιμών, το imatinib θα πρέπει να αποσυρθεί μέχρις ότου τα επίπεδα χολερυθρίνης επανέλθουν σε λιγότερο από 1,5 φορά του ανωτέρου ορίου της φυσιολογικής τιμής και τα επίπεδα τρανσαμινασών σε αύξηση μικρότερη από 2,5 φορές του ανωτέρου φυσιολογικού ορίου. Η αγωγή με imatinib μπορεί να συνεχισθεί σε μειωμένη ημερήσια δόση. Στους ενήλικες η δόση πρέπει να μειωθεί από 400 mg σε 300 mg ή από 600 mg σε 400 mg ή από 800 mg σε 600 mg και στα παιδιά από 340 σε 260 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα.

#### Αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Συνιστάται μείωση της δόσης ή διακοπή της αγωγής για σοβαρή ουδετεροπενία και θρομβοκυττοπενία, όπως ενδείκνυται στον παρακάτω πίνακα.

Προσαρμογές της δόσης για ουδετεροπενία και θρομβοπενία:

HES/CEL (δόση έναρξης 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 <sup>9</sup> /L	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Διακοπή του imatinib μέχρι ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/L και αιμοπετάλια ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/L.</li> <li>2. Επανάληψη αγωγής με το imatinib στη προηγούμενη δόση (δηλ. πριν σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση).</li> </ol>
MDS/MDP (δόση έναρξης 400 mg) HES/CEL (στη δόση των 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 <sup>9</sup> /L	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Διακοπή του imatinib μέχρι ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/L και αιμοπετάλια ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/L.</li> <li>2. Επανάληψη αγωγής με το imatinib στη προηγούμενη δόση (δηλ. πριν σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση).</li> <li>3. Σε περίπτωση επανεμφάνισης ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/L και/ή αιμοπετάλια &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/L επανάληψη βήματος 1 και επανέναρξη imatinib στη μειωμένη δόση των 300 mg.</li> </ol>
Χρόνια φάση ΧΜΛ σε παιδιατρικούς ασθενείς (στη δόση 340 mg/m <sup>2</sup> )	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L και/ή αιμοπετάλια < 50 x 10 <sup>9</sup> /L	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Διακοπή του imatinib μέχρι ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/L και αιμοπετάλια ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/L.</li> <li>2. Επανάληψη αγωγής με imatinib στην προηγούμενη δόση (δηλ. πριν σοβαρή ανεπιθύμητη αντίδραση).</li> <li>3. Σε περίπτωση επανεμφάνισης ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/L και/ή αιμοπετάλια &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/L, επανάληψη βήματος 1 και επανέναρξη imatinib στη μειωμένη δόση των 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
ΧΜΛ σε βλαστική κρίση και Ph+ ΟΛΛ (δόση έναρξης 600 mg)	<sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L και/ή αιμοπετάλια < 10 x 10 <sup>9</sup> /L	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Έλεγχος εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με λευκοπενία (με στερνική παρακέντηση ή βιοψία).</li> <li>2. Εάν η κυτταροπενία δεν σχετίζεται με λευχαιμία, μείωση δόσης imatinib στα 400 mg.</li> <li>3. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 2 εβδομάδες, επιπλέον μείωση στα 300 mg.</li> <li>4. Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 4 εβδομάδες και εξακολουθεί να μη σχετίζεται με λευχαιμία, διακοπή του</li> </ol>

		imatinib μέχρι ANC $\geq 1 \times 10^9/L$ και αιμοπετάλια $\geq 20 \times 10^9/L$ , κατόπιν επανέναρξη της αγωγής στα 300 mg.
Επιταχυνόμενη φάση ΧΜΛ και βλαστική κρίση σε παιδιατρικούς ασθενείς (δόση έναρξης 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> ANC $< 0,5 \times 10^9/L$ και/ή αιμοπετάλια $< 10 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> <li>Έλεγχος εάν η κυτταροπενία σχετίζεται με λευκοπενία (με στερνική παρακέντηση ή βιοψία).</li> <li>Εάν η κυτταροπενία δεν σχετίζεται με λευχαιμία, μείωση δόσης imatinib στα 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 2 εβδομάδες, επιπλέον μείωση στα 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>Εάν η κυτταροπενία εμμένει για 4 εβδομάδες και εξακολουθεί να μη σχετίζεται με λευχαιμία, διακοπή του imatinib μέχρι ANC <math>\geq 1 \times 10^9/L</math> και αιμοπετάλια <math>\geq 20 \times 10^9/L</math>, κατόπιν επανέναρξη της αγωγής στα 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
DFSP (στη δόση των 800 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/L$ και/ή αιμοπετάλια $< 50 \times 10^9/L$	<ol style="list-style-type: none"> <li>Διακοπή του imatinib μέχρι ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/L</math> και αιμοπετάλια <math>\geq 75 \times 10^9/L</math></li> <li>Επανάληψη της αγωγής με το imatinib στα 600 mg.</li> <li>Σε περίπτωση επανεμφάνισης ANC <math>&lt; 1,0 \times 10^9/L</math> και/ή αιμοπετάλια <math>&lt; 50 \times 10^9/L</math>, επανάληψη βήματος 1 και επανέναρξη imatinib στη μειωμένη δόση των 400 mg.</li> </ol>
ANC = απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων <sup>a</sup> που εμφανίζεται μετά από τουλάχιστον 1 μήνα θεραπείας		

### Ειδικοί πληθυσμοί

**Παιδιατρική χρήση:** Δεν υπάρχει εμπειρία στα παιδιά με ΧΜΛ ηλικίας κάτω των 2 ετών και με Ph+ ΟΑΛ ηλικίας κάτω του 1 έτους (βλέπε παράγραφο 5.1). Η εμπειρία σε παιδιά με MDS/MPD, DFSP και HES/CEL είναι πολύ περιορισμένη.

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του imatinib σε παιδιά με MDS/MPD, DFSP και HES/CEL ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί σε κλινικές δοκιμές. Τα διαθέσιμα δεδομένα που έχουν δημοσιευθεί περιγράφονται στην παράγραφο 5.1, αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

**Ηπατική ανεπάρκεια:** Το imatinib μεταβολίζεται κυρίως μέσω του ήπατος. Σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να χορηγείται ημερησίως η ελάχιστη συνιστώμενη δόση των 400 mg. Η δόση μπορεί να μειωθεί εάν δεν είναι ανεκτή (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.2).

Κατάταξη της ηπατικής δυσλειτουργίας:

Ηπατική δυσλειτουργία	Εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας
Ήπια	Ολική χολερυθρίνη: = 1,5 ULN AST: > ULN (μπορεί να είναι φυσιολογική ή < ULN εάν η ολική χολερυθρίνη είναι > ULN)
Μέτρια	Ολική χολερυθρίνη: > 1,5–3,0 ULN AST: οποιαδήποτε τιμή
Σοβαρή	Ολική χολερυθρίνη: > 3–10 ULN AST: οποιαδήποτε τιμή

ULN = ανώτατο όριο της φυσιολογικής τιμής για το εργαστήριο

AST = ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

*Νεφρική ανεπάρκεια:* Σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ή σε αιμοκάθαρση θα πρέπει να χορηγείται η ελάχιστη συνιστώμενη δόση των 400 mg την ημέρα ως εναρκτήρια δόση. Εντούτοις, σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται προσοχή. Η δόση μπορεί να ελαττωθεί εάν δεν είναι ανεκτή. Εάν είναι ανεκτή, η δόση μπορεί ν' αυξηθεί λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

*Ηλικιωμένοι Ασθενείς:* Η φαρμακοκινητική του imatinib δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα. Δεν έχουν παρατηρηθεί σημαντικές φαρμακοκινητικές διαφορές σχετιζόμενες με την ηλικία σε ενήλικες ασθενείς, σε κλινικές μελέτες στις οποίες πάνω από το 20% των ασθενών που συμπεριελήφθησαν ήταν άνω των 65 ετών. Δεν είναι απαραίτητη ιδιαίτερη δοσολογική σύσταση σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα.

#### Τρόπος χορήγησης

Για δόσεις των 400 mg και άνω (βλέπε τις παραπάνω δοσολογικές συστάσεις) είναι διαθέσιμο δισκίο των 400 mg (μη διαιρετό).

Για δόσεις εκτός των 400 mg και 800 mg (βλέπε παρακάτω, δοσολογικές συστάσεις) ένα διχοτομούμενο δισκίο των 100 mg είναι διαθέσιμο.

Η συνταγογραφούμενη δόση πρέπει να χορηγείται από του στόματος με το γεύμα και ένα μεγάλο ποτήρι νερό για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος γαστρεντερικών ερεθισμών. Οι δόσεις των 400 mg ή των 600 mg θα πρέπει να χορηγούνται μια φορά την ημέρα, ενώ η ημερήσια δόση των 800 mg θα πρέπει να χορηγείται ως 400 mg δύο φορές την ημέρα, το πρωί και το βράδυ.

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία, τα δισκία μπορούν να διαλυθούν σε ένα ποτήρι επιτραπέζιου νερού ή χυμού μήλου. Ο απαιτούμενος αριθμός δισκίων θα πρέπει να τοποθετηθεί σε κατάλληλο όγκο υγρού (περίπου 50 ml για ένα δισκίο των 100 mg, και 200 ml για ένα δισκίο των 400 mg) και να ανακατευτούν με ένα κουτάλι. Το εναίωρημα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως μετά τη πλήρη διάλυση του δισκίου ή των δισκίων.

#### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υπερευαισθησία στη σόγια ή τα φυστίκια.

#### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Όταν το imatinib συγχωρηγείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, υπάρχει πιθανότητα για φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις. Απαιτείται προσοχή όταν το imatinib λαμβάνεται με αναστολείς προτεάσης, αζολικά αντιμυκητιασικά, συγκεκριμένες μακρολίδες (βλ. παράγραφο 4.5), CYP3A4 υποστρώματα με περιορισμένο θεραπευτικό παράθυρο (π.χ. κικλοσπορίνη, πιμοζίδη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εργοταμίνη, διεργοταμίνη,

φεντανύλη, αλφεντανύλη, τερφεναδίνη, βορτεζομίμπη, δοκεταξέλη, κινιδίνη) ή βαρφαρίνη και άλλα παράγωγα κουμαρίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ταυτόχρονη χρήση του imatinib και φαρμακευτικών προϊόντων που επάγουν το CYP3A4 (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινυτοΐνη, καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη ή *Hypericum perforatum*, γνωστό επίσης ως φυτό St. John's) μπορεί να μειώνει σημαντικά την έκθεση στο imatinib και πιθανά να αυξάνεται ο κίνδυνος θεραπευτικής αποτυχίας. Γι' αυτόν το λόγο η ταυτόχρονη χρήση ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 και imatinib θα πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Υποθυρεοειδισμός

Κλινικά περιστατικά υποθυρεοειδισμού έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με θυρεοειδοκτομή σε θεραπεία υποκατάστασης με λεβοθυροξίνη κατά τη διάρκεια αγωγής με imatinib (βλ. παράγραφο 4.5). Τα επίπεδα της θυρεοτρόπου ορμόνης (TSH) θα πρέπει να ελέγχονται τακτικά σε αυτούς τους ασθενείς.

#### Ηπατοτοξικότητα

Ο μεταβολισμός του imatinib είναι κυρίως ηπατικός και μόνο το 13% της απέκκρισης γίνεται μέσω των νεφρών. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (ήπια, μέτρια ή σοβαρή) πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά οι μετρήσεις του περιφερικού αίματος και των ηπατικών ενζύμων (βλ. παραγράφους 4.2, 4.8 και 5.2). Πρέπει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς με GIST μπορεί να έχουν ηπατικές μεταστάσεις που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε ηπατική βλάβη.

Περιστατικά ηπατικής βλάβης συμπεριλαμβανομένων της ηπατικής έκπτωσης και ηπατικής νέκρωσης έχουν παρατηρηθεί με το imatinib. Όταν το imatinib συνδυάζεται με σχήματα χημειοθεραπείας υψηλής δόσης, έχει διαπιστωθεί μια αύξηση στις σοβαρές ηπατικές αντιδράσεις. Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται προσεκτικά σε περιπτώσεις που το imatinib συνδυάζεται με χημειοθεραπευτικά σχήματα που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.8).

#### Κατακράτηση υγρών

Περιστατικά σοβαρής κατακράτησης υγρών (πλευρικό εξίδρωμα, οίδημα, πνευμονικό οίδημα, ασκίτης, επιφανειακό οίδημα) έχουν αναφερθεί σε περίπου 2,5% των νεοδιαγνωσθέντων με ΧΜΑ ασθενών που λαμβάνουν imatinib. Γι' αυτόν το λόγο συνιστάται οι ασθενείς να ζυγίζονται τακτικά. Μια μη αναμενόμενη γρήγορη αύξηση του βάρους θα πρέπει να διερευνάται προσεκτικά και εάν είναι απαραίτητο να λαμβάνονται τα απαραίτητα θεραπευτικά μέτρα και υποστηρικτική φροντίδα. Σε κλινικές μελέτες υπήρξε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αυτών των συμβάντων στους ηλικιωμένους ασθενείς και σε εκείνους με προηγούμενο ιστορικό καρδιακής νόσου. Γι' αυτόν τον λόγο απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία.

#### Ασθενείς με καρδιακή νόσο

Οι ασθενείς με καρδιακή νόσο, με παράγοντες κινδύνου καρδιακής έκπτωσης ή ιστορικό νεφρικής έκπτωσης θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και οποιοσδήποτε ασθενής με σημεία ή συμπτώματα που συνάδουν με καρδιακή ή νεφρική έκπτωση θα πρέπει να αξιολογείται και να θεραπεύεται.

Σε ασθενείς με υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο (HES) με λανθάνουσα διήθηση HES κυττάρων εντός του μυοκαρδίου, μεμονωμένες περιπτώσεις καρδιογενούς καταπληξίας/δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας έχουν συσχετιστεί με αποκοκκίωση των HES κυττάρων κατά την έναρξη της θεραπείας με imatinib. Αναφέρθηκε ότι η κατάσταση κατέστη αναστρέψιμη με τη χορήγηση συστηματικών στεροειδών, τη λήψη μέτρων υποστήριξης του κυκλοφορικού και την προσωρινή διακοπή του imatinib. Αν και καρδιακές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί όχι συχνά με το imatinib, μια προσεκτική αξιολόγηση της ωφέλειας/κινδύνου της θεραπείας με imatinib θα πρέπει να ληφθεί υπόψη στο πληθυσμό με HES/CEL πριν την έναρξη της θεραπείας.

Οι μυελοδυσπλαστικές/μυελοϋπερπλαστικές νόσοι με γονιδιακές αναδιατάξεις του PDGFR ενδέχεται να σχετίζονται με υψηλά επίπεδα ηωσινοφίλων. Η αξιολόγηση από ειδικό καρδιολόγο, η διενέργεια υπερηχοκαρδιογραφήματος και ο καθορισμός της τροπονίνης στον ορό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με HES/CEL και σε ασθενείς με MDS/MPD που συνδέονται με υψηλά επίπεδα ηωσινοφίλων πριν τη χορήγηση του imatinib. Εάν κάτι είναι μη φυσιολογικό η παρακολούθηση από ειδικό καρδιολόγο και η

προφυλακτική χρήση συστηματικών στεροειδών (1-2 mg/kg) για μια έως δύο εβδομάδες ταυτόχρονα με το imatinib θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την έναρξη της θεραπείας.

#### Γαστρεντερικές αιμορραγίες

Στην μελέτη με ασθενείς με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό GIST αναφέρθηκαν γαστρεντερικές και ενδοογκικές αιμορραγίες (βλ. παράγραφο 4.8). Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, δεν έχουν προσδιορισθεί προδιαθεσιών παράγοντες (π.χ. μέγεθος όγκου, εντόπιση όγκου, διαταραχές πήξης) που να θέτουν τους ασθενείς με GIST σε υψηλότερο κίνδυνο για κάποιο από τους δύο τύπους αιμορραγίας. Επειδή η αυξημένη αγγείωση και η τάση για αιμορραγία είναι μέρος της φύσης και της κλινικής πορείας των GIST, οι καθιερωμένες πρακτικές και διαδικασίες πρέπει να εφαρμόζονται σε όλους τους ασθενείς για την παρακολούθηση και αντιμετώπιση της αιμορραγίας.

Επιπλέον, γαστρικού άντρου αγγειακή εκτασία (GAVE), μια σπάνια αιτία της γαστρεντερικής αιμορραγίας, έχει αναφερθεί στην εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου σε ασθενείς με CML, την OLL και άλλες ασθένειες (βλέπε παράγραφο 4.8). Όταν χρειάζεται, μπορεί να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με imatinib.

#### Σύνδρομο λύσης όγκου

Λόγω της πιθανής εμφάνισης του συνδρόμου λύσης όγκου, συνιστάται η αποκατάσταση της κλινικά σημαντικής αφυδάτωσης και η θεραπεία των υψηλών επιπέδων ουρικού οξέως πριν την έναρξη της χορήγησης του imatinib (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που είναι χρόνιοι φορείς αυτού του ιού έχει εμφανιστεί μετά τη χορήγηση αναστολέων της τυροσινικής κινάσης (TKI) BCR-ABL. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση.

Οι ασθενείς πρέπει να εξεταστούν για λοίμωξη από τον ιό HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας με Imatinib Actavis. Πριν από την έναρξη της θεραπείας σε ασθενείς που αντιδρούν θετικά στην ορολογική ανίχνευση της ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων εκείνων με ενεργό νόσο) και σε ασθενείς θετικούς στη λοίμωξη από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας, πρέπει να ζητηθεί η συμβουλή ειδικών στην ηπατική νόσο και τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β. Οι φορείς του HBV οι οποίοι χρήζουν θεραπείας με το Imatinib Actavis πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού λοίμωξης από τον HBV κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.8).

#### Φωτοτοξικότητα

Η έκθεση στο άμεσο ηλιακό φως πρέπει να αποφεύγεται ή να ελαχιστοποιείται λόγω του κινδύνου φωτοτοξικότητας που σχετίζεται με τη θεραπεία με imatinib. Θα πρέπει να δίδονται οδηγίες στους ασθενείς ώστε να χρησιμοποιούν μέτρα όπως προστατευτικό ρουχισμό και αντιηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας από τον ήλιο (SPF).

#### Θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια

Οι αναστολείς τυροσίνης κινάσης BCR-ABL (TKIs) έχουν συσχετιστεί με θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA), συμπεριλαμβανομένων μεμονωμένων περιστατικών για το Imatinib Actavis (βλ. παράγραφο 4.8). Εάν εμφανιστούν εργαστηριακά ή κλινικά ευρήματα που σχετίζονται με TMA σε ασθενή που λαμβάνει Imatinib Actavis, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και να γίνεται διεξοδική αξιολόγηση για TMA, συμπεριλαμβανομένης της δραστηριότητας ADAMTS13 και του προσδιορισμού του αντισώματος αντι-ADAMTS13. Εάν το αντίσωμα αντι-ADAMTS13 είναι αυξημένο σε συνδυασμό με χαμηλή δραστηριότητα ADAMTS13, η θεραπεία με Imatinib Actavis δεν πρέπει να επαναληφθεί.

#### Εργαστηριακές δοκιμασίες

Πλήρεις αιματολογικοί έλεγχοι πρέπει να διεξάγονται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με imatinib. Η θεραπευτική αγωγή με imatinib των ασθενών με ΧΜΛ έχει συσχετισθεί με ουδετεροπενία ή θρομβοπενία. Ωστόσο, η εμφάνιση αυτών των κυτταροπενιών πιθανόν σχετίζεται με το στάδιο της νόσου που αντιμετωπίζεται θεραπευτικά και ήταν πιο συχνές σε ασθενείς με ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση σε σύγκριση με ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση. Η αγωγή με imatinib μπορεί να διακοπεί ή να



μειωθεί η δόση, όπως συνιστάται στη παράγραφο 4.2.

Η ηπατική λειτουργία (τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη, αλκαλική φωσφατάση) θα πρέπει να ελέγχεται τακτικά σε ασθενείς που λαμβάνουν imatinib.

Σε ασθενείς με επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας, η έκθεση του imatinib στο πλάσμα φαίνεται να είναι υψηλότερη από αυτή σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, πιθανόν λόγω του αυξημένου στο πλάσμα επιπέδου της άλφα όξινης γλυκοπρωτεΐνης (AGP), μιας πρωτεΐνης που δεσμεύεται με το imatinib, σε αυτούς τους ασθενείς. Στους ασθενείς με επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να χορηγείται η ελάχιστη δόση έναρξης. Στους ασθενείς με σοβαρή επιβάρυνση της νεφρικής λειτουργίας θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή. Η δόση μπορεί να μειωθεί εάν δεν είναι ανεκτή (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Η μακροχρόνια θεραπεία με imatinib μπορεί να σχετίζεται με μια κλινικά σημαντική μείωση της νεφρικής λειτουργίας. Η νεφρική λειτουργία θα πρέπει, ως εκ τούτου, να αξιολογείται πριν από την έναρξη της θεραπείας με imatinib και να παρακολουθείται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με ιδιαίτερη προσοχή στους ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου για την νεφρική δυσλειτουργία. Εάν παρατηρηθεί νεφρική δυσλειτουργία, η κατάλληλη διαχείριση και η θεραπεία θα πρέπει να συνταγογραφείται σύμφωνα με τις πρότυπες κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Έχουν αναφερθεί περιστατικά καθυστέρησης της ανάπτυξης σε παιδιά και προ-έφηβους που λάμβαναν imatinib. Σε μια μελέτη παρατήρησης σε παιδιατρικό πληθυσμό με ΧΜΛ, έχει αναφερθεί μια στατιστικά σημαντική (αλλά με αδιευκρίνιστη κλινική συσχέτιση) μείωση στις διάμεσες βαθμολογίες τυπικής απόκλισης ύψους μετά από 12 και 24 μήνες αγωγής σε δυο μικρά υποσύνολα ανεξάρτητα από την εφηβική κατάσταση ή το φύλο. Συνιστάται η στενή παρακολούθηση της ανάπτυξης των παιδιών που υπόκεινται σε αγωγή με imatinib (βλ. παράγραφο 4.8).

#### Έκδοχα

##### *Λεκιθίνη (σόγιας)*

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λεκιθίνη (σόγιας). Οι ασθενείς που είναι αλλεργικοί στα φυστίκια ή στη σόγια, δεν πρέπει να χρησιμοποιούν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

#### Έκδοχο(α)

##### *Νάτριο*

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

#### Δραστικές ουσίες που μπορεί να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του imatinib στο πλάσμα:

Ουσίες που αναστέλλουν τη δραστηριότητα του ισοενζύμου CYP3A4 του κυτοχρώματος P450 (π.χ. αναστολείς προτεάσης όπως ινδιναβίρη, λοπιναβίρη/ριτοναβίρη, ριτοναβίρη, σακιναβίρη, τελαπρεβίρη, νελφίναβίρη, βοσεπρεβίρη; αζολικά αντιμυκητιασικά περιλαμβανομένων κετοконаζόλης, ιτρακοναζόλης, ποσακοναζόλης, βορικοκοναζόλης; συγκεκριμένες μακρολίδες όπως ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη και τελιθρομυκίνη) μπορεί να μειώσουν το μεταβολισμό και να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις του imatinib. Υπήρξε μια σημαντική αύξηση στην έκθεση στο imatinib (η μέση C<sub>max</sub> και η AUC του imatinib ανήλθε σε 26% και 40%, αντίστοιχα) σε υγιείς εθελοντές, όταν συγχρηγήθηκε με μία εφ'άπαξ δόση κετοκοναζόλης (ενός αναστολέα του CYP3A4). Συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται το imatinib με αναστολείς της οικογενείας CYP3A4.

#### Δραστικές ουσίες που μπορεί να μειώνουν τις συγκεντρώσεις του imatinib στο πλάσμα:

Ουσίες που είναι επαγωγείς της δραστηριότητας του CYP3A4 (π.χ. δεξαμεθαζόνη, φαινοτοΐνη,

καρβαμαζεπίνη, ριφαμπικίνη, φαινοβαρβιτάλη, φωσφαινουτοΐνη, πριμιδόνη ή *Hypericum perforatum*, γνωστό επίσης ως φυτό St. John's) μπορεί να μειώσουν σημαντικά την έκθεση στο imatinib, αυξάνοντας πιθανά τον κίνδυνο θεραπευτικής αποτυχίας. Προηγηθείσα θεραπεία με πολλαπλές δόσεις ριφαμπικίνης, 600 mg ημερησίως, ακολουθούμενη από μια εφ'άπαξ δόση 400 mg imatinib είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της C<sub>max</sub> και AUC(0-∞) κατά τουλάχιστον 54% και 74% των αντιστοιχών τιμών χωρίς θεραπεία με ριφαμπικίνη. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με κακοήγη γλοιώματα που έλαβαν θεραπεία με imatinib όσο λάμβαναν αντιεπιληπτικά φάρμακα επαγωγής ενζύμων (EIAED) όπως καρβαμαζεπίνη, οξυκαρβαζεπίνη και φαινοτοΐνη. Η AUC στο πλάσμα για το imatinib μειώθηκε κατά 73% σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν EIAEDs. Η ταυτόχρονη χρήση της ριφαμπικίνης ή άλλων ισχυρών επαγωγέων του CYP3A4 και του imatinib θα πρέπει να αποφεύγεται.

Δραστικές ουσίες που η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα μπορεί να μεταβάλλεται από το imatinib:

Το imatinib αυξάνει τη μέση C<sub>max</sub> και την AUC της σιμβαστατίνης (υπόστρωμα του CYP3A4) κατά 2- έως και 3,5-φορές, αντίστοιχα δεικνύοντας μια αναστολή του CYP3A4 από το imatinib. Γι' αυτόν τον λόγο συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται το imatinib με υποστρώματα CYP3A4 με στενό θεραπευτικό παράθυρο (π.χ. κυκλοσπορίνη, πιμοζίδη, τακρόλιμους, σιρόλιμους, εργοταμίνη, διεργοταμίνη, φεντανύλη, αλφεντανίλη, τερφεναδίνη, βορτεζομίμη, δοκεταξέλη και κινιδίνη). Το imatinib μπορεί να αυξήσει τη συγκέντρωση στο πλάσμα άλλων φαρμάκων που μεταβολίζονται μέσω του CYP3A4 (π.χ. τριαζολοβενζοδιαζεπίνες, αποκλειστές των διαύλων του διϋδροπυριδινικού ασβεστίου, ορισμένοι αναστολείς της αναγωγής του HMG-CoA, π.χ. στατίνες κλπ).

Λόγω του γνωστού αυξημένου κινδύνου αιμορραγίας σε σχέση με την χρήση του imatinib, οι ασθενείς που χρειάζονται αντιπηκτικά θα πρέπει να λαμβάνουν χαμηλού μοριακού βάρους ή κλασική ηπαρίνη, αντί των παραγώγων της κουμαρίνης όπως την βαρφαρίνη.

*In vitro* το imatinib αναστέλλει τη δραστηριότητα του ισοενζύμου CYP2D6 του κυτοχρώματος P450 σε συγκεντρώσεις παρόμοιες με αυτές που επηρεάζουν τη δραστηριότητα του CYP3A4. Το imatinib στα 400 mg δύο φορές ημερησίως παρουσίασε μια ανασταλτική δράση στο μεταβολισμό της μετοπρολόλης μέσω του CYP2D6 με την C<sub>max</sub> και AUC να αυξάνονται κατά περίπου 23% (90%CI [1,16-1,30]). Δεν φαίνεται να είναι απαραίτητες ρυθμίσεις της δόσης όταν το imatinib συγχωρηγείται με υποστρώματα του CYP2D6, εντούτοις συνιστάται προσοχή με τα υποστρώματα του CYP2D6 με στενό θεραπευτικό παράθυρο όπως η μετοπρολόλη. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η κλινική παρακολούθηση σε ασθενείς που λαμβάνουν μετοπρολόλη.

*In vitro*, το imatinib αναστέλλει τη Ο-γλυκουρονιδίαση της παρακεταμόλης με τιμή K<sub>i</sub> = 58,5 micromol/L. Η αναστολή αυτή δεν έχει παρατηρηθεί *in vivo* μετά την χορήγηση imatinib 400 mg και παρακεταμόλης 1000 mg. Δεν έχουν μελετηθεί υψηλότερες δόσεις imatinib και παρακεταμόλης.

Συνιστάται, επομένως, προσοχή όταν το imatinib χρησιμοποιείται σε υψηλές δόσεις ταυτόχρονα με παρακεταμόλη.

Σε ασθενείς με θυρεοειδεκτομή που λαμβάνουν λεβοθυροξίνη, η έκθεση του πλάσματος στη λεβοθυροξίνη μπορεί να μειωθεί όταν συγχωρηγείται το imatinib (βλ. παράγραφο 4.4). Γι' αυτόν τον λόγο συνιστάται προσοχή. Εντούτοις ο μηχανισμός της παρατηρηθείσας αλληλεπίδρασης είναι προς το παρόν άγνωστος.

Σε ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ υπάρχει κλινική εμπειρία συγχωρήγησης του imatinib με χημειοθεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1) αλλά οι αλληλεπιδράσεις φαρμάκου με φάρμακο μεταξύ του imatinib και των χημειοθεραπευτικών σχημάτων δεν έχουν καλά χαρακτηριστεί. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του imatinib όπως ηπατοτοξικότητα, μυελοκαταστολή ή άλλες μπορεί να αυξηθούν και έχει αναφερθεί ότι η ταυτόχρονη χρήση με L-ασπαραγινάση θα μπορεί πιθανόν να συσχετισθεί με αυξημένη ηπατοτοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.8). Γι' αυτόν τον λόγο η χρήση του imatinib σε συνδυασμό απαιτεί ιδιαίτερη προφύλαξη.

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να συμβουλευούνται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 15 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Imatinib Actavis.

### Εγκυμοσύνη

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από τη χρήση της imatinib σε έγκυες γυναίκες. Υπήρξαν αναφορές μετά την κυκλοφορία για αυτόματες αποβολές και συγγενείς ανωμαλίες σε νεογνά από γυναίκες που έχουν λάβει imatinib. Ωστόσο, μελέτες σε ζώα έχουν δείξει αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3) και ο ενδεχόμενος κίνδυνος για το έμβρυο είναι άγνωστος. Το imatinib δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Εάν χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τον ενδεχόμενο κίνδυνο για το έμβρυο.

### Θηλασμός

Υπάρχει περιορισμένος αριθμός πληροφοριών για τη κατανομή του imatinib στο ανθρώπινο γάλα. Μελέτες σε δύο γυναίκες που θηλάζαν αποκάλυψαν ότι τόσο το imatinib όσο και ο δραστικός του μεταβολίτης μπορεί να κατανέμονται στο ανθρώπινο γάλα. Ο βαθμός γάλακτος στο πλάσμα που μελετήθηκε σε ένα μόνο ασθενή καθορίστηκε στο 0,5 για το imatinib και 0,9 για τον μεταβολίτη, υποδηλώνοντας μεγαλύτερη κατανομή του μεταβολίτη στο γάλα. Λαμβάνοντας υπόψη την συνδυαζόμενη συγκέντρωση του imatinib και του μεταβολίτη και την μέγιστη ημερησία πρόσληψη γάλακτος από τα βρέφη, η συνολική έκθεση θα αναμενόταν να είναι χαμηλή (~10% μιας θεραπευτικής δόσης). Παρόλα αυτά, αφού τα αποτελέσματα της έκθεσης του βρέφους σε χαμηλή δόση imatinib είναι άγνωστα, οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 15 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με Imatinib Actavis.

### Γονιμότητα

Σε μη κλινικές δοκιμές, δεν επηρεάστηκε η γονιμότητα των θηλυκών και αρσενικών αρουραίων, παρόλο που παρατηρήθηκαν επιδράσεις σε αναπαραγωγικές παραμέτρους (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς που λάμβαναν imatinib, όσον αφορά την επίδραση του στην γονιμότητα και την γαμετογένεση. Ασθενείς οι οποίοι ανησυχούν για την γονιμότητα τους ενώ είναι σε θεραπεία με imatinib πρέπει να συμβουλευθούν τον ιατρό τους.

## 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται ότι μπορεί να εμφανίσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη, θολή όραση ή υπνηλία κατά τη διάρκεια της αγωγής με imatinib. Γι' αυτόν το λόγο συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή χειρισμό μηχανημάτων.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Ασθενείς με κακοήθειες σε προχωρημένα στάδια μπορεί να έχουν πολυάριθμες, παρεμβαλλόμενες ιατρικές καταστάσεις που είναι η αιτία ανεπιθύμητων αντιδράσεων που είναι δύσκολο να αξιολογηθούν λόγω της ποικιλίας των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο, την εξέλιξη της και τη συγχρόνηση πολυάριθμων φαρμακευτικών προϊόντων.

Σε κλινικές μελέτες με ΧΜΛ, η διακοπή του φαρμάκου, λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων σχετιζομένων με το φάρμακο, παρατηρήθηκε στο 2,4% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών, στο 4% των ασθενών με όψιμη χρόνια φάση μετά από αποτυχία της θεραπείας με ιντερφερόνη, στο 4% των ασθενών με επιταχυνόμενη φάση μετά από αποτυχία της θεραπείας με ιντερφερόνη και στο 5% ασθενών με βλαστική κρίση μετά από αποτυχία της θεραπείας με ιντερφερόνη. Σε GIST το φάρμακο της μελέτης διακόπηκε στο 4% των ασθενών λόγω ανεπιθύμητων αντιδράσεων σχετιζομένων με το φάρμακο.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες σε όλες τις ενδείξεις, με δύο εξαιρέσεις. Παρατηρήθηκε

μεγαλύτερη μυελοκαταστολή σε ασθενείς με ΧΜΛ απ' ό,τι σε ασθενείς με GIST. Αυτό πιθανόν σχετίζεται με την υποκείμενη νόσο. Στην μελέτη με ασθενείς με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό GIST, 7 (5%) ασθενείς παρουσίασαν CTC βαθμού 3/4 αιμορραγίες από το γαστρεντερικό (3 ασθενείς), αιμορραγίες εντός του όγκου (3 ασθενείς) ή και τις δύο (1 ασθενής). Η εντόπιση των όγκων στο γαστρεντερικό μπορεί να είναι η πηγή των αιμορραγιών του γαστρεντερικού (βλ. παράγραφο 4.4). Οι αιμορραγίες από το γαστρεντερικό και οι αιμορραγίες εντός του όγκου μπορεί να είναι σοβαρές και μερικές φορές θανατηφόρες. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ( $\geq 10\%$ ) σχετιζόμενες με το φάρμακο και στις δύο ομάδες ήταν ήπια ναυτία, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, κόπωση, μυαλγία, μυϊκές κράμπες και εξάνθημα. Τα επιπολής οιδήματα ήταν ένα συχνό εύρημα σε όλες τις κλινικές μελέτες και κύρια περιγράφηκαν ως περικογχικά οιδήματα ή οιδήματα των κάτω άκρων. Παρόλ' αυτά αυτά τα οιδήματα ήταν σπανίως σοβαρά και μπορεί να αντιμετωπισθούν με διουρητικά, άλλα υποστηρικτικά μέτρα ή μειώνοντας τη δόση του imatinib.

Όταν το imatinib συνδυάστηκε με χημειοθεραπεία υψηλής δόσης σε ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ, παρατηρήθηκε παροδική ηπατοτοξικότητα με τη μορφή της αύξησης των τρανσαμινασών και της υπερχοληρυθριναιμίας. Λαμβάνοντας υπόψη την περιορισμένη βάση δεδομένων ασφαλείας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα σε παιδιά είναι συμβατές με το γνωστό προφίλ ασφαλείας σε ενήλικες ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ. Τα δεδομένα ασφαλείας για παιδιά με Ph+ ΟΛΛ είναι πολύ περιορισμένα παρόλο που δεν έχουν εξακριβωθεί νέες ανησυχίες για την ασφάλεια.

Διάφορες ανεπιθύμητες αντιδράσεις όπως πλευριτική εξιδρωματική συλλογή, ασκίτης, πνευμονικό οίδημα και γρήγορη αύξηση βάρους με ή χωρίς επιπολής οίδημα μπορεί συγκεντρωτικά να περιγραφούν ως «κατακράτηση υγρού». Αυτές συνήθως μπορεί να αντιμετωπισθούν με προσωρινή διακοπή του imatinib και με διουρητικά και με άλλα κατάλληλα μέτρα υποστηρικτικής φροντίδας. Ωστόσο κάποιες από αυτές τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις μπορεί να είναι σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή και κάποιοι ασθενείς με βλαστική κρίση πέθαναν με πολύπλοκο κλινικό ιστορικό πλευριτικής εξιδρωματικής συλλογής, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και νεφρικής έκπτωσης. Δεν υπήρξαν ιδιαίτερα ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια σε παιδιατρικές κλινικές μελέτες.

#### Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται ως περισσότερες από μία μεμονωμένη περίπτωση κατατάσσονται παρακάτω, ανάλογα με τη κατηγορία του συστήματος οργάνου και τη συχνότητα: Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται με βάση την ακόλουθη σύμβαση: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά σειρά συχνότητας, με την πιο συχνή να αναφέρεται πρώτη.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες και οι συχνότητές τους παρατίθενται στον Πίνακα 1

**Πίνακας 1** Συνοπτικός πίνακας ανεπιθύμητων αντιδράσεων

<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
<i>Όχι συχνές</i>	Έρπητας ζωστήρας, απλός έρπητας, ρινοφαρυγγίτιδα, πνευμονία <sup>1</sup> , ιγμορίτιδα, κυτταρίτιδα, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, γρίπη, ουρολοίμωξη, γαστρεντερίτιδα, σήψη
<i>Σπάνιες</i>	Μυκητίαση
<i>Μη γνωστές</i>	Επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β*
<b>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστες και πολύποδες)</b>	
<i>Σπάνιες</i>	Σύνδρομο λύσης όγκου
<i>Μη γνωστές</i>	Αιμορραγία όγκου νέκρωση / όγκου *
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
<i>Μη γνωστές</i>	Αναφυλακτικό σοκ *

<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές	Ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία
Συχνές	Πανκυτταροπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία
Όχι συχνές	Θρομβοκυττάρωση, λεμφοπενία, καταστολή του μυελού των οστών, ηωσινοφιλία, λεμφαδενοπάθεια
Σπάνιες	Αιμολυτική αναιμία, θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Συχνές	Ανορεξία
Όχι συχνές	Υποκαλιαιμία, αύξηση της όρεξης, υποφωσφαταιμία, μείωση της όρεξης, αφυδάτωση, ουρική αρθρίτιδα, υπερουριχαιμία, υπερασβεστιαμία, υπεργλυκαιμία, υπονατριάιμία
Σπάνιες	Υπερκαλιαιμία, υπομαγνησιαμία
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Συχνές	Αϋπνία
Όχι συχνές	Κατάθλιψη, μειωμένη γενετήσια ορμή, άγχος
Σπάνιες	Συγγυτική κατάσταση
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές	Κεφαλαλγία <sup>2</sup>
Συχνές	Ζάλη, παραισθησία, διαταραχή της γεύσης, υπαισθησία
Όχι συχνές	Ημικρανία, υπνηλία, συγκοπή, περιφερική νευροπάθεια, επηρεασμένη μνήμη, ισχιαλγία, σύνδρομο ανήσυχων ποδιών, τρόμος, εγκεφαλική αιμορραγία
Σπάνιες	Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση, σπασμοί, οπτική νευρίτιδα
Μη γνωστές	Εγκεφαλικό οίδημα *
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
Συχνές	Οίδημα βλεφάρου, αυξημένη δακρύρροια, αιμορραγία του επιπεφυκότα, επιπεφυκίτιδα, ξηροφθαλμία, θολή όραση
Όχι συχνές	Ερεθισμός οφθαλμού, πόνος του οφθαλμού, οίδημα του κόγχου, αιμορραγία του σκληρού, αιμορραγία του αμφιβληστροειδούς, βλεφαρίτιδα, οίδημα της ωχράς κηλίδας
Σπάνιες	Καταρράκτης, γλαύκωμα, οίδημα της οπτικής θηλής
Μη γνωστές	Αιμορραγία του υαλοειδούς *
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
Όχι συχνές	Τίγγος, εμβοές, απώλεια ακοής
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια <sup>3</sup> , πνευμονικό οίδημα
Σπάνιες	Αρρυθμία, κοιλιακή μαρμαρυγή, καρδιακή ανακοπή, έμφραγμα του μυοκαρδίου, στηθάγχη, περικαρδιακή συλλογή
Μη γνωστές	Περικαρδίτιδα *, καρδιακός επιποματισμός *
<b>Αγγειακές διαταραχές<sup>4</sup></b>	
Συχνές	Έξαψη, αιμορραγία
Όχι συχνές	Υπέρταση, αιμάτωμα, υποσκληρίδιο αιμάτωμα, περιφερική ψυχρότητα, υπόταση, φαινόμενο Raynaud
Μη γνωστές	Θρόμβωση / εμβολή *
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
Συχνές	Δύσπνοια, επίσταξη, βήχας
Όχι συχνές	Υπεζωκοτική συλλογή <sup>5</sup> , φαρυγγολαρυγγικό άλγος, φαρυγγίτιδα
Σπάνιες	Πλευριτικός πόνος, πνευμονική ίνωση, πνευμονική υπέρταση, πνευμονική αιμορραγία
Μη γνωστές	Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια <sup>11</sup> *, διάμεση πνευμονοπάθεια *
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	

Πολύ συχνές	Ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος <sup>6</sup>
Συχνές	Μετεωρισμός, διάταση της κοιλίας, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, δυσκοιλιότητα, ξηροστομία, γαστρίτιδα
Όχι συχνές	Στοματίτιδα, εξέλκωση του στόματος, αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα <sup>7</sup> , ερυγή, μέλαινα, οισοφαγίτιδα, ασκίτης, γαστρικό έλκος, αιματέμεση, χειλίτιδα, δυσφαγία, παγκρεατίτιδα
Σπάνιες	Κολίτιδα, ειλεός, φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
Μη γνωστές	Ειλεός / εντερική απόφραξη *, διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα *, εκκολωματίτιδα *, γαστρική άντρου αγγειακή εκτασία (GAVE) *
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Συχνές	Αύξηση ηπατικών ενζύμων
Όχι συχνές	Υπερχολερυθριναιμία, ηπατίτιδα, ίκτερος
Σπάνιες	Ηπατική ανεπάρκεια <sup>8</sup> , ηπατική νέκρωση
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
Πολύ συχνές	Περικογχικό οίδημα, δερματίτιδα/έκζεμα/εξάνθημα
Συχνές	Κνησμός, οίδημα προσώπου, ξηροδερμία, ερύθημα, αλωπεκία, νυκτερινοί ιδρώτες, αντίδραση από φωτοευαισθησία
Όχι συχνές	Φλυκταινώδες εξάνθημα, μώλωπας, αυξημένη εφίδρωση, κνίδωση, εκχύμωση, αυξημένη τάση εκχυμώσεων, υποτρίχωση, υποχρωματισμός δέρματος, αποφολιωτική δερματίτιδα, ρήξη όνυχα, θυλακίτιδα, πετέχειες, ψωρίαση, πορφύρα, υπέρχρωση δέρματος, πομφολυγώδη εξανθήματα
Σπάνιες	Οξεία εμπύρετος ουδετεροφιλική δερμάτωση (σύνδρομο Sweet), δυσχρωματισμός όνυχα, αγγειονευρωτικό οίδημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, πολύμορφο ερύθημα, λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, σύνδρομο Stevens-Johnson, οξεία γενικευμένη εξανθηματική φλυκταινωση (AGEP)
Μη γνωστές	Παλαμοπελματιαίου σύνδρομο ερυθροδυσαισθησία *, λειηνοειδής κεράτωση *, ομαλός λειχήνας *, τοξική επιδερμική νεκρόλυση *, φαρμακευτικό εξάνθημα με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS) *, ψευδοπορφυρία*
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Πολύ συχνές	Μυϊκοί σπασμοί και κράμπες, μυοσκελετικός πόνος συμπεριλαμβανομένης μυαλγίας <sup>9</sup> , αρθραλγίας και οστικός πόνος <sup>10</sup>
Συχνές	Οίδημα αρθρώσεων
Όχι συχνές	Δυσκαμψία μυών και αρθρώσεων
Σπάνιες	Μυϊκή αδυναμία, αρθρίτιδα, ραβδομύολυση/μυοπάθεια
Μη γνωστές	Άσηπτη νέκρωση / νέκρωση ισχίου *, καθυστέρηση της ανάπτυξης σε παιδιά *
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Όχι συχνές	Άλγος νεφρού, αιματουρία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αυξημένη συχνότητα ούρησης
Μη γνωστές	Νεφρική ανεπάρκεια χρόνια
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Όχι συχνές	Γυναικομαστία, στυτική δυσλειτουργία, μηνορραγία, ακανόνιστη έμμηνος ρύση, σεξουαλική δυσλειτουργία, άλγος θηλής μαστού, διόγκωση μαστού, οίδημα οσχέου
Σπάνιες	Αιμορραγικό ωχρό σωματίο/αιμορραγική κύστη ωοθήκης
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Πολύ συχνές	Κατακράτηση υγρών και οίδημα, κόπωση
Συχνές	Αδυναμία, πυρεξία, ανά σάρκα οίδημα, ρίγη,
Όχι συχνές	Θωρακικό άλγος, αίσθημα κακουχίας
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Πολύ συχνές	Αύξηση βάρους

Συχνές	Μείωση βάρους
Όχι συχνές	Αύξηση κρεατινίνης αίματος, αύξηση κρεατινικής φωσφοκινάσης αίματος, αύξηση γαλακτικής δεϋδρογονάσης αίματος, αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης αίματος
Σπάνιες	Αύξηση αμυλάσης αίματος

- \* Αυτοί οι τύποι αντιδράσεων έχουν αναφερθεί κυρίως από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του imatinib. Συμπεριλαμβάνονται αυθόρμητες αναφορές περιστατικών καθώς και σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από μελέτες σε εξέλιξη, τα προγράμματα διευρυμένης πρόσβασης, κλινικές φαρμακολογικές μελέτες και διερευνητικές μελέτες σε μη εγκεκριμένες ενδείξεις. Επειδή αυτές οι αντιδράσεις αναφέρονται από ένα πληθυσμό αβέβαιου μεγέθους, δεν είναι πάντα δυνατό να εκτιμηθεί αξιόπιστα η συχνότητά τους ή να δημιουργήσει μια αιτιώδης σχέση με την έκθεση στο imatinib.
- 1 Πνευμονία αναφέρθηκε πιο συχνά σε ασθενείς με ΧΜΛ σε μετατροπή και σε ασθενείς με GIST.
  - 2 Η κεφαλαλγία ήταν συχνότερη στους ασθενείς με GIST.
  - 3 Σε βάση ασθενούς-έτους, τα καρδιακά συμβάντα περιλαμβανομένης της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με ΧΜΛ σε μετατροπή απ' ό,τι σε ασθενείς με χρόνια ΧΜΛ.
  - 4 Η έξαψη ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με GIST και η αιμορραγία (αιμάτωμα) ήταν πιο συχνή σε ασθενείς με GIST και με ΧΜΛ σε μετατροπή (ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη φάση και ΧΜΛ σε βλαστική κρίση).
  - 5 Η υπεζωκοτική συλλογή αναφέρθηκε πιο συχνά σε ασθενείς με GIST και σε ασθενείς με ΧΜΛ σε μετατροπή (ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη φάση και ΧΜΛ σε βλαστική κρίση) απ' ό,τι σε ασθενείς με χρόνια ΧΜΛ.
  - 6+7 Το κοιλιακό άλγος και η αιμορραγία του γαστρεντερικού σωλήνα παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με GIST.
  - 8 Έχουν αναφερθεί θανατηφόρες καταλήξεις ηπατικής ανεπάρκειας ή ηπατικής νέκρωσης.
  - 9 Μυοσκελετικός πόνος κατά τη διάρκεια θεραπείας με imatinib ή μετά την διακοπή παρατηρήθηκε μετά την κυκλοφορία στην αγορά.
  - 10 Μυοσκελετικός πόνος και σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν πιο συχνά σε ασθενείς με ΧΜΛ απ' ό,τι σε ασθενείς με GIST.
  - 11 Θανατηφόρα περιστατικά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, σοβαρές λοιμώξεις, σοβαρή ουδετεροπενία και άλλες σοβαρές συνυπάρχουσες καταστάσεις.

#### Ανωμαλίες εργαστηριακών δοκιμών

##### Αιματολογικές διαταραχές

Σε ΧΜΛ, κυτταροπενίες, ειδικά ουδετεροπενία και θρομβοκυτταροπενία είναι ένα σταθερό εύρημα σε όλες τις μελέτες με ένδειξη για μεγαλύτερη συχνότητα στις μεγαλύτερες δόσεις  $\geq 750$  mg (μελέτη φάσης I). Ωστόσο, η εμφάνιση των κυτταροπενιών που ήταν σαφώς εξαρτημένη από το στάδιο της νόσου, τη συχνότητα της βαθμίδας 3 ή 4 των ουδετεροπενιών ( $ANC < 1,0 \times 10^9/L$ ) και των θρομβοπενιών (αριθμός αιμοπεταλίων  $< 50 \times 10^9/L$ ), ήταν 4 με 6 φορές υψηλότερη σε βλαστική κρίση και επιταχυνόμενη φάση (59–64% και 44–63% για ουδετεροπενία και θρομβοκυτταροπενία, αντίστοιχα) σε σύγκριση με τους νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς σε χρόνια φάση ΧΜΛ (16,7% ουδετεροπενία και 8,9% θρομβοκυτταροπενία). Σε νεοδιαγνωσθέντες σε χρόνια φάση ΧΜΛ, βαθμού 4 ουδετεροπενία ( $ANC < 0,5 \times 10^9/L$ ) και θρομβοκυτταροπενία (αριθμός αιμοπεταλίων  $< 10 \times 10^9/L$ ), παρατηρήθηκε στο 3,6% και σε ποσοστό  $< 1\%$  των ασθενών αντίστοιχα. Η μέση διάρκεια των ουδετεροπενικών και θρομβοπενικών επεισοδίων κυμάνθηκε συνήθως από 2 έως 3 εβδομάδες και από 3 έως 4 εβδομάδες, αντίστοιχα. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν ν' αντιμετωπισθούν είτε με μείωση της δόσης, είτε με διακοπή της αγωγής με imatinib αλλά μπορεί σε σπάνιες περιπτώσεις να οδηγήσουν σε οριστική διακοπή της αγωγής. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΜΛ οι πιο συχνές τοξικότητες που παρατηρήθηκαν ήταν βαθμού 3 ή 4 κυτταροπενίες που συμπεριλάμβαναν ουδετεροπενία, θρομβοκυτταροπενία και αναιμία. Αυτές γενικά εμφανίζονται κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών θεραπείας.

Στην μελέτη με ασθενείς με ανεγχείρητο και/ή μεταστατικό GIST, αναιμία βαθμού 3 και 4 αναφέρθηκε στο 5,4% και 0,7% των ασθενών αντίστοιχα και μπορεί να σχετίζεται με γαστρεντερική ή αιμορραγία εντός του όγκου σε τουλάχιστον μερικούς από τους ασθενείς. Ουδετεροπενία βαθμού 3

και 4 παρατηρήθηκε στο 7,5% και 2,7% των ασθενών αντίστοιχα και βαθμού 3 θρομβοπενία στο 0,7% των ασθενών. Κανένας ασθενής δεν ανέπτυξε βαθμού 4 θρομβοπενία. Μείωση των λευκών αιμοσφαιρίων και του αριθμού των ουδετερόφιλων παρουσιάστηκε κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων έξι εβδομάδων θεραπείας, με τιμές που παρέμεναν σχετικά σταθερές μετά απ' αυτό το διάστημα.

#### *Βιοχημικές διαταραχές*

Σοβαρή αύξηση των τρανσαμινασών (< 5%) ή της χολερυθρίνης (< 1%) παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ΧΜΛ και αντιμετώπισθηκε συνήθως με μείωση της δόσης ή διακοπή (η διάμεση διάρκεια αυτών των επεισοδίων ήταν περίπου μια εβδομάδα). Η αγωγή διεκόπη οριστικά, λόγω ηπατικών εργαστηριακών διαταραχών, σε λιγότερο από 1% των ασθενών με ΧΜΛ. Σε ασθενείς με GIST (μελέτη B2222), παρατηρήθηκαν στο 6,8% αυξήσεις ALT (αλανινική αμινοτρανσφεράση) βαθμού 3 ή 4 και στο 4,8% αυξήσεις AST (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση) βαθμού 3 ή 4. Η αύξηση της χολερυθρίνης ήταν κάτω του 3%.

Υπήρξαν περιπτώσεις κυτταρολυτικής ή χολεστατικής ηπατίτιδας και ηπατικής ανεπάρκειας. Κάποιοι απ' αυτούς κατέληξαν, συμπεριλαμβανομένου ενός ασθενούς σε υψηλή δόση παρακεταμόλης.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β

Επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β έχει αναφερθεί σε συνδυασμό με BCR-ABL TKI. Ορισμένα περιστατικά είχαν ως αποτέλεσμα οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οδηγώντας σε μεταμόσχευση ήπατος ή θανατηφόρο έκβαση (βλέπε παράγραφο 4.4).

##### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Η εμπειρία με δόσεις υψηλότερες από την συνιστώμενη θεραπευτική δόση είναι περιορισμένη. Έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις υπερδοσολογίας με imatinib, ταυτόχρονα και στην βιβλιογραφία. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ο ασθενής πρέπει να παρακολουθηθεί και να δοθεί η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία. Γενικά, η έκβαση των περιπτώσεων αυτών ήταν «βελτίωση» ή «ανάρρωση». Περιστατικά τα οποία αναφέρθηκαν σε διαφορετικές δοσολογίες έχουν ως ακολούθως:

##### Ενήλικος πληθυσμός

1200 με 1600 mg (κυμαινόμενη διάρκεια μεταξύ 1 έως 10 ημέρες): Ναυτία, έμετος, διάρροια, εξάνθημα, ερύθημα, οίδημα, διόγκωση, κόπωση, μυϊκοί σπασμοί, θρομβοπενία, πανκυτταροπενία, κοιλιακό άλγος, κεφαλαλγία, όρεξη μειωμένη.

1800 με 3200 mg (έως και 3200 mg ημερησίως για 6 ημέρες): Αδυναμία, μυαλγία, φωσφοκινάση κρεατινίνης αυξημένη, χολερυθρίνη αυξημένη, γαστρεντερικό άλγος.

6400 mg (εφάπαξ δόση): Έγινε αναφορά στην βιβλιογραφία περιστατικού ενός ασθενούς ο οποίος παρουσίασε ναυτία, έμετο, κοιλιακό άλγος, πυρεξία, διόγκωση προσώπου, μειωμένος αριθμός ουδετερόφιλων, τρανσαμινάσες αυξημένες.

8 με 10 g (εφάπαξ δόση): Έχουν αναφερθεί έμετος και γαστρεντερικό άλγος.

##### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ένας άρρεν 3 ετών, ο οποίος εκτέθηκε σε δόση των 400 mg παρουσίασε έμετο, διάρροια και ανορεξία και άλλος ένας άρρεν 3 ετών ο οποίος εκτέθηκε σε δόση των 980 mg παρουσίασε αριθμό λευκοκυττάρων μειωμένο και διάρροια.



Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται και πρέπει να χορηγείται η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης BCR-ABL, κωδικός ATC: L01EA01

#### Μηχανισμός δράσης

Το imatinib είναι ένα μικρό μόριο αναστολέα της πρωτεΐνης κινάση της τυροσίνης το οποίο αναστέλλει την δράση της Bcr-Abl κινάση της τυροσίνης (TK), καθώς επίσης και διαφόρων υποδοχέων TK: Kit, τον υποδοχέα για τον προγονικό κυτταρικό παράγοντα (SCF) που κωδικοποιείται από το c-kit πρωτο-ογκογονίδιο, τους υποδοχείς της περιοχής της δισκοιδίνης (DDR1 και DDR2), τον υποδοχέα του παράγοντα διέγερσης αποικιών (CSF-1R) και τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των αιμοπεταλίων άλφα και βήτα (PDGFR-alpha και PDGFR-beta). Το imatinib επιπλέον μπορεί να αναστείλει κυτταρικές ενέργειες ενδιάμεσες της ενεργοποίησης τέτοιων υποδοχέων κινασών.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Το imatinib είναι ένας αναστολέας της πρωτεΐνης κινάση της τυροσίνης ο οποίος αναστέλλει αποτελεσματικά τη χρωμοσωμική μετατόπιση της κινάσης της τυροσίνης σε κυτταρικά επίπεδα *in vitro* και *in vivo*. Η χημική ένωση επιλεκτικά αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και επάγει την απόπτωση σε κυτταρικές γραμμές θετικές για χρωμοσωμική μετατόπιση, όπως επίσης σε φρέσκα λευχαιμικά κύτταρα ασθενών με ΧΜΛ θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας και ασθενών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ).

*In vivo* η χημική ένωση δείχνει αντινεοπλασματική δραστηριότητα όπως μοναδικός παράγοντας σε μοντέλα ζώων που χρησιμοποιούνται κύτταρα όγκου θετικά σε χρωμοσωμική μετατόπιση.

Το imatinib είναι ένας επίσης αναστολέας του υποδοχέα των τυροσινικών κινασών για τον αυξητικό παράγοντα που παράγεται από τα αιμοπετάλια (PDGF), και αναστέλλει τις επαγόμενες από τον PDGF κυτταρικές διαδικασίες. Στην παθολόγηση της MDS/MPD, HES/CEL και DFSP, έχει εμπλακεί η συνεχής ενεργοποίηση του υποδοχέα PDGF ή των πρωτεϊνικών κινασών της τυροσίνης του Abl ως αποτέλεσμα της σύντηξης με διαφορετικές συνεργατικές πρωτεΐνες ή της συνεχούς παραγωγής PDGF. Το imatinib αναστέλλει τη διαδικασία μεταγωγής σήματος και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων που προκαλείται από την απορυθμισμένη δράση της κινάσης των PDGFR και Abl.

#### Κλινικές μελέτες σε χρόνια μυελογενή λευχαιμία

Η αποτελεσματικότητα του imatinib βασίζεται στα συνολικά αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης και στην επιβίωση ελεύθερη εξέλιξης. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες που να καταδεικνύουν κλινικό όφελος, όπως βελτίωση στα συμπτώματα τα σχετιζόμενα με τη νόσο, ή αυξημένη επιβίωση.

Μια μεγάλη, διεθνής, ανοιχτού σχεδιασμού, μη ελεγχόμενη, φάσης II μελέτη, διεξήχθη σε ασθενείς με ΧΜΛ θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+) στη φάση βλαστικής κρίσης της ασθένειας. Επιπλέον, παιδιά έλαβαν αγωγή σε δύο μελέτες φάσης I (σε ασθενείς με ΧΜΛ ή Ph + οξεία λευχαιμία) και σε μια μελέτη φάσης II.

Στην κλινική μελέτη το 38% των ασθενών ήταν ηλικίας  $\geq 60$  χρόνων και το 12% των ασθενών ηλικίας  $\geq 70$  χρόνων.

*Μυελοειδής βλαστική κρίση:* 260 ασθενείς με μυελοειδή βλαστική κρίση εισήχθησαν. 95 (37%) είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία για αγωγή της είτε επιταχυνόμενης φάσης ή της βλαστικής κρίσης

(«προαντιμετωπισθέντες ασθενείς») ενώ 165 (63%) δεν είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία («μη αντιμετωπισθέντες ασθενείς»). Οι πρώτοι 37 ξεκίνησαν με 400 mg, το πρωτόκολλο κατόπιν τροποποιήθηκε για να επιτρέψει μεγαλύτερη δοσολογία και οι υπόλοιποι 223 ασθενείς ξεκίνησαν με 600 mg.

Η πρωταρχική μεταβλητή αποτελεσματικότητας ήταν το ποσοστό της αιματολογικής ανταπόκρισης, αναφερόμενο είτε ως πλήρης αιματολογική ανταπόκριση, καμία ένδειξη για λευχαιμία (π.χ. κάθαρση από τους βλάστες από το μυελό και το αίμα, αλλά χωρίς πλήρη περιφερική αιματολογική αποκατάσταση, όπως στις πλήρεις ανταποκρίσεις), είτε ως επιστροφή στη χρόνια φάση της ΧΜΛ. Σε αυτή τη μελέτη το 31% των ασθενών επέτυχε αιματολογική ανταπόκριση (36% των ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενα αγωγή και 22% των ασθενών που είχαν ήδη λάβει κάποια αγωγή) (Πίνακας 2). Το ποσοστό της ανταπόκρισης ήταν επίσης υψηλότερο στους ασθενείς που έλαβαν τα 600 mg (33%) συγκρινόμενο με τους ασθενείς που έλαβαν τα 400 mg (16%,  $p=0,0220$ ). Η ισχύουσα εκτίμηση της μέσης επιβίωσης των ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενα αγωγή και των ασθενών που είχαν ήδη λάβει κάποια αγωγή ήταν 7,7 και 4,7 μήνες, αντίστοιχα.

*Λεμφοειδής βλαστική κρίση:* περιορισμένος αριθμός ασθενών εισήχθησαν σε μελέτες φάσης II (n=10). Το ποσοστό της αιματολογικής ανταπόκρισης ήταν 70% με διάρκεια 2–3 μήνες.

## Πίνακας 2 Ανταπόκριση σε κλινική μελέτη με ΧΜΛ σε ενήλικες ασθενείς

	Μελέτη 0102 Δεδομένα 38 μηνών Μυελοειδής βλαστική κρίση (n=260)
% των ασθενών (CI <sub>95%</sub> )	
Αιματολογική ανταπόκριση <sup>1</sup> Πλήρης αιματολογική ανταπόκριση (CHR) Καμία ένδειξη για λευχαιμία (NEL) Μετατροπή σε χρόνια φάση (RTC)	31% (25,2–36,8) 8% 5% 18%
Μέγιστη κυτταρογενετική ανταπόκριση <sup>2</sup> Πλήρης (Επιβεβαιωμένη <sup>3</sup> ) [95%·CI] Μερική	15% (11,2–20,4) 7% (2%) [0,6–4,4] 8%
<p><sup>1</sup> <b>Αιματολογικά κριτήρια ανταπόκρισης (όλες οι ανταποκρίσεις επιβεβαιώνονταν μετά από Διάστημα ≥ 4 εβδομάδων):</b>            CHR: Στη μελέτη 0102 [αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων <math>\geq 1,5 \times 10^9/L</math>, αιμοπετάλια <math>\geq 100 \times 10^9/L</math>, όχι βλάστες, βλάστες στο μυελό <math>&lt; 5\%</math> και όχι εξωμυελική νόσος]            NEL: Ίδια κριτήρια όπως για CHR αλλά ΑΛΑ <math>\geq 1 \times 10^9/L</math> και αιμοπετάλια <math>\geq 20 \times 10^9/L</math>            RTC: <math>&lt; 15\%</math> βλάστες σε μυελό και περιφερικό αίμα, <math>&lt; 30\%</math> βλάστες+προμυελοκύτταρα σε μυελό και περιφερικό αίμα, <math>&lt; 20\%</math> βασεόφιλα σε PB, όχι εξωμυελική νόσος άλλη από σπλήνα και ήπαρ.            BM = μυελός των οστών, PB = περιφερικό αίμα</p> <p><sup>2</sup> <b>Κυτταρογενετικά κριτήρια ανταπόκρισης:</b>            Μια μέγιστη ανταπόκριση συνδυάζει και την πλήρη και τη μερική ανταπόκριση: πλήρης (0% Ph+ μεταφάσεις), μερική (1–35%)</p> <p><sup>3</sup> Πλήρης κυτταρογενετική ανταπόκριση επιβεβαιωμένη από μια δεύτερη κυτταρογενετική αξιολόγηση μυελού των οστών που πραγματοποιείται τουλάχιστον ένα μήνα μετά την αρχική μελέτη μυελού των οστών.</p>	

*Παιδιατρικοί ασθενείς:* Συνολικά 26 παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας  $< 18$  ετών είτε σε χρόνια φάση ΧΜΛ (n=11) ή με ΧΜΛ σε βλαστική κρίση ή με Ph+ οξεία λευχαιμία (n=15) εισήχθησαν σε μια μελέτη φάσης I

διαβάθμισης της δόσης. Αυτός ήταν ένας πληθυσμός που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε έντονη αγωγή αφού το 46% είχε λάβει προηγουμένως BMT και το 73% είχε λάβει με πολλά φάρμακα χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς έλαβαν αγωγή με δόσεις imatinib των 260 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα (n=7) και 570 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα (n=5). Από τους 9 ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση και τα διαθέσιμα κυτταρογενετικά δεδομένα, 4 (44%) και 3 (33%) επέτυχαν πλήρη και μερική κυτταρογενετική ανταπόκριση, αντίστοιχα για ποσοστό McyR 77%.

Ένα σύνολο 51 παιδιατρικών ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα και αδιάγνωστη ΧΜΛ σε χρόνια φάση εισήχθη σε μια ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, μονού βραχίονα φάσης II μελέτη. Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με imatinib 340 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα, χωρίς διακοπές λόγω απουσίας ορίου τοξικότητας δόσης. Η αγωγή με imatinib επέχει μια γρήγορη ανταπόκριση σε νεοδιαγνωσθέντες παιδιατρικούς ασθενείς με ΧΜΛ με CHR σε ποσοστό 78% μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας. Το υψηλό ποσοστό CHR συνοδεύεται από τη δημιουργία πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης σε ποσοστό 65% που είναι συγκρίσιμο με τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε ενήλικες. Επιπρόσθετα, μερική κυτταρογενετική ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 16% για McyR 81%. Η πλειονότητα των ασθενών στους οποίους επετεύχθη κυτταρογενετική ανταπόκριση την ανέπτυξαν μεταξύ του μήνα 3 και 10 με διάμεσο χρόνο στην ανταπόκριση κατά την Kaplan-Meier εκτίμηση 5,6 μήνες.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το imatinib σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ) θετική (Ph+) για χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (bcf-abl) (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

#### Κλινικές μελέτες σε Ph+ ΟΛΛ

*Νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ*: Σε μια ελεγχόμενη μελέτη (ADE10) του imatinib έναντι χημειοθεραπείας εφόδου σε 55 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα νόσο, ηλικίας 55 ετών και άνω, το imatinib χρησιμοποιούμενο ως μονοθεραπεία οδήγησε σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης σε σχέση με τη χημειοθεραπεία (96,3% έναντι 50%, p=0,0001). Όταν χορηγήθηκε θεραπεία διάσωσης με imatinib σε ασθενείς που δεν είχαν καμία ανταπόκριση ή είχαν μικρή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία, 9 (81,8%) από τους 11 ασθενείς πέτυχαν πλήρη αιματολογική ανταπόκριση. Το συγκεκριμένο κλινικό αποτέλεσμα συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση των bcf-abl μεταγραφών στους ασθενείς που έλαβαν imatinib σε σύγκριση με το σκέλος χημειοθεραπείας μετά από 2 εβδομάδες θεραπείας (p=0,02). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν imatinib και χημειοθεραπεία σταθεροποίησης (βλ. Πίνακα 5) μετά τη χημειοθεραπεία εφόδου και τα επίπεδα των bcf-abl μεταγραφών ήταν ίδια στα δύο σκέλη θεραπείας στις 8 εβδομάδες. Όπως ήταν αναμενόμενο βάσει του σχεδιασμού της μελέτης, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη διάρκεια της ύφεσης, την ελεύθερη νόσου επιβίωση ή τη συνολική επιβίωση, αν και οι ασθενείς με πλήρη μοριακή ανταπόκριση και οι οποίοι εξακολουθούσαν να έχουν ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο είχαν καλύτερη έκβαση όσον αφορά τόσο τη διάρκεια της ύφεσης (p=0,01) όσο και την ελεύθερη νόσου επιβίωση (p=0,02).

Τα αποτελέσματα που παρατηρήθηκαν σε έναν πληθυσμό 211 ασθενών με νεοδιαγνωσθείσα Ph+ ΟΛΛ σε τέσσερις μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (AAU02, ADE04, AJP01 και AUS01) συμφωνούν με τα αποτελέσματα που περιγράφηκαν παραπάνω. Το imatinib σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία εφόδου (βλ. Πίνακα 3) οδήγησε σε ποσοστό πλήρους αιματολογικής ανταπόκρισης 93% (147 από τους 158 αξιολογήσιμους ασθενείς) και σε ποσοστό μέγιστης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης 90% (19 από τους 21 αξιολογήσιμους ασθενείς). Το ποσοστό πλήρους μοριακής ανταπόκρισης ήταν 48% (49 από τους 102 αξιολογήσιμους ασθενείς). Η ελεύθερη νόσου επιβίωση (DFS) και η συνολική επιβίωση (OS) σταθερά υπερέβησαν το 1 έτος και ήταν ανώτερες του ιστορικού ελέγχου (DFS p<0,001, OS p<0,0001) σε δύο μελέτες (AJP01 και AUS01).

**Πίνακας 3 Χημειοθεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με imatinib**

<b>Μελέτη ADE10</b>	
Θεραπεία εισαγωγής	Από στόματος, DEX 10 mg/m <sup>2</sup> ημέρες 1-5. CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., ημέρες 3, 4, 5. MTX 12 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1.
Επίτευξη ύφεσης	Από στόματος, DEX 10 mg/m <sup>2</sup> ημέρες 6-7, 13-16. VCR 1 mg i.v., ημέρες 7, 14. IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0,5 h), ημέρες 7, 8, 14, 15. CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v.(1 h) ημέρα 1. Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., ημέρες 22-25, 29-32.
Θεραπεία σταθεροποίησης I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), ημέρες 1, 15. Από στόματος, 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> ημέρες 1-20.
Θεραπεία σταθεροποίησης II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), ημέρες 1-5. VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), ημέρες 1-5.
<b>Μελέτη AAU02</b>	
Θεραπεία εφόδου ( <i>de novo</i> Ph+ ΟΛΛ)	Δαουνορουβικίνη 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., ημέρες 1-3, 15-16. VCR 2 mg συνολική δόση i.v., ημέρες 1, 8, 15, 22. CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., ημέρες 1, 8. Από στόματος πρεδνιζόνη 60 mg/m <sup>2</sup> , ημέρες 1-7, 15-21. Από στόματος IDA 9 mg/m <sup>2</sup> , ημέρες 1-28. MTX 15 mg ενδορραχιαία, ημέρες 1, 8, 15, 22. Ara-C 40 mg ενδορραχιαία, ημέρες 1, 8, 15, 22. Μεθυλπρεδνιζολόνη 40 mg ενδορραχιαία, ημέρες 1, 8, 15, 22.
Σταθεροποίηση ( <i>de novo</i> Ph+ ΟΛΛ)	Ara-C 1.000 mg/m <sup>2</sup> /12 h i.v.(3 h), ημέρες 1-4. Μιτοξαντρόνη 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. ημέρες 3-5. MTX 15 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1. Μεθυλπρεδνιζολόνη 40 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1.
<b>Μελέτη ADE04</b>	
Θεραπεία εισαγωγής	Από στόματος DEX 10 mg/m <sup>2</sup> , ημέρες 1-5. CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., ημέρες 3-5. MTX 15 mg ενδορραχιαία, ημέρα 1.
Θεραπεία εφόδου I	Από στόματος DEX 10 mg/m <sup>2</sup> , ημέρες 1-5. VCR 2 mg i.v., ημέρες 6, 13, 20. Δαουνορουβικίνη 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., ημέρες 6-7, 13-14.
Θεραπεία εφόδου II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), ημέρες 26, 46. Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), ημέρες 28-31, 35-38, 42-45. Από στόματος 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> , ημέρες 26-46.

Θεραπεία σταθεροποίησης	Από στόματος DEX 10 mg/m <sup>2</sup> , ημέρες 1-5. Βινδεσίνη 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., ημέρα 1. MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), ημέρα 1. Ετοποσίδη 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) ημέρες 4-5. Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, q 12 h), ημέρα 5.
-------------------------	--

### Μελέτη AJP01

Θεραπεία εφόδου	CP 1,2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h), ημέρα 1. Δαουνορουβικίνη 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), ημέρες 1-3. Βινκριστίνη 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v., ημέρες 1, 8, 15, 21. Από στόματος πρεδνιζολόνη 60 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα.
Θεραπεία σταθεροποίησης	Εναλλακτικό χημειοθεραπευτικό σχήμα: υψηλής δόσης χημειοθεραπεία με MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), ημέρα 1 και Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (q 12 h) ημέρες 2-3, για 4 κύκλους.
Συντήρηση	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., ημέρα 1. Πρεδνιζολόνη 60 mg/m <sup>2</sup> από στόματος, ημέρες 1-5.

### Μελέτη AUS01

Θεραπεία εισαγωγής-σταθεροποίησης	Hyper-CVAD σχήμα: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, q 12 h), ημέρες 1-3. Βινκριστίνη 2 mg i.v., ημέρες 4, 11. Δοξορουβικίνη 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), ημέρα 4. DEX 40 mg/ημέρα τις ημέρες 1-4 και 11-14, εναλλάσσοντας με MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), ημέρα 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 h, q 12 h), ημέρες 2-3 (συνολικά από 8 κύκλους).
Συντήρηση	VCR 2 mg i.v. μηνιαίως για 13 μήνες. Από στόματος πρεδνιζολόνη 200 mg, 5 ημέρες μηνιαίως για 13 μήνες.

Όλα τα θεραπευτικά σχήματα περιλαμβάνουν χορήγηση στεροειδών για προφύλαξη του ΚΝΣ.

Ara-C: cytosine arabinoside, CP: κυκλοφωσφαμίδη, DEX: δεξαμεθαζόνη, MTX: μεθοτρεξάτη, 6-MP: 6-μερκαπτοπουρίνη, VM26: τενιποσίδη, VCR: βινκριστίνη, IDA: ιδαρουβικίνη, i.v.: ενδοφλέβια

*Παιδιατρικός πληθυσμός:* Στη μελέτη I2301, ένας συνολικός αριθμός 93 παιδιατρικών, εφήβων και νεαρών ενήλικων ασθενών (από 1 έως 22 ετών) με Ph+ ΟΛΛ έλαβε μέρος σε μια ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, διαδοχικών ομάδων, μη τυχαιοποιημένη φάσης III δοκιμή, και έλαβαν θεραπεία με imatinib 340 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα σε συνδυασμό με εντατική χημειοθεραπεία μετά τη θεραπεία εφόδου. Το imatinib λαμβανόταν περιοδικά στις ομάδες 1-5, με αυξανούσα διάρκεια και νωρίτερη έναρξη του imatinib από ομάδα σε ομάδα, η ομάδα 1 λάμβανε τη χαμηλότερη σε ένταση και η ομάδα 5 την υψηλότερη σε ένταση αγωγή με imatinib (μεγαλύτερη διάρκεια σε ημέρες με συνεχή ημερήσια δοσολογία imatinib κατά τις πρώτες αγωγές χημειοθεραπείας). Η συνεχή ημερήσια έκθεση στο imatinib νωρίς κατά τον κύκλο αγωγής σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία στους ασθενείς (n=50) της ομάδας 5 βελτίωσε την 4-ετών επιβίωση ελεύθερη συμβαμάτων (EFS) σε σύγκριση με το ιστορικό ελέγχου (n=120), που λάμβαναν συνήθη χημειοθεραπεία χωρίς imatinib (69,6% έναντι 31,6% αντίστοιχα). Η εκτιμημένη 4-ετών OS στους ασθενείς της ομάδας 5 ήταν 83,6% σε σύγκριση με 44,8% στο ιστορικό ελέγχου. Είκοσι από τους πενήντα (40%) των ασθενών της ομάδας 5 έλαβαν μόσχευμα αιματοποιητικών προγονικών κυττάρων.

#### Πίνακας 4 Χημειοθεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με imatinib κατά τη μελέτη

Σταθεροποίηση ομάδα 1 (3 εβδομάδες)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, IV): ημέρες 1-5 Ιφωσφαμίδη (1.8 g/m <sup>2</sup> /ημέρα, IV): ημέρες 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /δόση q3h, x 8 δόσεις/ημέρα, IV): ημέρες 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): ημέρες 6-15 ή μέχρι ANC > 1500 μετά ναδίρ IT μεθοτρεξάτη (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρα 1 Μονο Τριπλή IT θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρες 8, 15
Σταθεροποίηση ομάδα 2 (3 εβδομάδες)	Μεθοτρεξάτη (5 g/m <sup>2</sup> για 24 ώρες, IV): ημέρα 1 Λευκοβορίνη (75 mg/m <sup>2</sup> κατά την ώρα 36, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV ή PO q6h x 6 δόσεις)iii: ημέρες 2 και 3 Τριπλή IT θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρα 1 ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> /δόση q12h x 4, IV): ημέρες 2 και 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): ημέρες 4-13 ή μέχρι ANC > 1500 μετά ναδίρ
Επανεφόδος ομάδα 1 (3 εβδομάδες)	VCR (1.5 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, IV): ημέρες 1, 8, και 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα bolus, IV): ημέρες 1 και 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /δόση q12h x 4 δόσεις, IV): ημέρες 3 και 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m <sup>2</sup> , IM): ημέρα 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): ημέρες 5-14 ή μέχρι ANC > 1500 μετά ναδίρ Τριπλή IT θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρες 1 και 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, PO): ημέρες 1-7 και 15-21
Εντατικοποίηση ομάδα 1 (9 εβδομάδες)	Μεθοτρεξάτη (5 g/m <sup>2</sup> για 24 ώρες, IV): ημέρες 1 και 15 Λευκοβορίνη (75 mg/m <sup>2</sup> κατά την ώρα 36, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV ή PO q6h x 6 δόσεις)iii: ημέρες 2, 3, 16, και 17 Τριπλή IT θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρες 1 και 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα IV): ημέρες 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, IV): ημέρες 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, IV): ημέρες 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): ημέρες 27-36 ή μέχρι ANC > 1500 μετά ναδίρ ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12h, IV): ημέρες 43, 44 L-ASP (6000 IUnits/m <sup>2</sup> , IM): ημέρα 44
Επανεφόδος ομάδα 2 (3 εβδομάδες)	VCR (1.5 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, IV): ημέρες 1, 8 και 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα bolus, IV): ημέρες 1 και 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /δόση q12h x 4 δόσεις, iv): ημέρες 3 και 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m <sup>2</sup> , IM): ημέρα 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): ημέρες 5-14 ή μέχρι ANC > 1500 μετά ναδίρ Τριπλή IT θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρες 1 και 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, PO): ημέρες 1-7 και 15-21
Εντατικοποίηση ομάδα 2 (9 εβδομάδες)	Μεθοτρεξάτη (5 g/m <sup>2</sup> για 24 ώρες, IV): ημέρες 1 και 15 Λευκοβορίνη (75 mg/m <sup>2</sup> κατά την ώρα 36, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV ή PO q6h x 6 δόσεις)iii: ημέρες 2, 3, 16, και 17 Τριπλή IT θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρες 1 και 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα IV): ημέρες 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, IV): ημέρες 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, IV): ημέρες 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): ημέρες 27-36 ή μέχρι ANC > 1500 μετά ναδίρ ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12h, IV): ημέρες 43, 44 L-ASP (6000 IUnits/m <sup>2</sup> , IM): ημέρα 44
Συντήρηση (κύκλοι 8-εβδομάδων) Κύκλοι 1-4	MTX (5 g/m <sup>2</sup> για 24 ώρες, IV): ημέρες 1 Λευκοβορίνη (75 mg/m <sup>2</sup> κατά την ώρα 36, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV ή PO q6h x 6 δόσεις)iii: ημέρες 2 και 3 Τριπλή IT θεραπεία (προσαρμογή με βάση την ηλικία): ημέρες 1, 29 VCR (1.5 mg/m <sup>2</sup> , IV): ημέρες 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα PO): ημέρες 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, PO): ημέρες 8-28

	Μεθοτρεξάτη (20 mg/m <sup>2</sup> /εβδομάδα, PO): ημέρες 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> , IV): ημέρες 29-33 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> , IV): ημέρες 29-33 MESNA IV ημέρες 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): ημέρες 34-43
Συντήρηση (κύκλοι 8-εβδομάδων) Κύκλοι 5	Κρανιακή ακτινοβολήση (Block 5 only) 12 Gy σε 8 μέρη για όλους τους ασθενείς που ήταν κατά τη διάγνωση CNS1 και CNS2 18 Gy σε 10 μέρη για όλους τους ασθενείς που ήταν κατά τη διάγνωση CNS3 VCR (1.5 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, IV): ημέρες 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, PO): ημέρες 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, PO): ημέρες 11-56 (Παρακράτηση 6-MP κατά τις ημέρες 6-10 της κρανιακής ακτινολήσης που ξεκινά την ημέρα 1 του Κύκλου 5. Έναρξη 6-MP κατά την 1 <sup>η</sup> ημέρα μετά την ολοκλήρωση της κρανιακής ακτινοβολήσης). Μεθοτρεξάτη (20 mg/m <sup>2</sup> /εβδομάδα, PO): ημέρες 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Συντήρηση (κύκλοι 8-εβδομάδων) Κύκλοι 6-12	VCR (1.5 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, IV): ημέρες 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, PO): ημέρες 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ημέρα, PO): ημέρες 1-56 Μεθοτρεξάτη (20 mg/m <sup>2</sup> /εβδομάδα, PO): ημέρες 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = παράγοντας διέγερσης αποικίων κοκκιοκυττάρων, VP-16 = ετοποσιδή, MTX = μεθοτρεξάτη, IV = ενδοφλέβια, SC = υποδόρια, IT = ενδοραχιαία, PO = από στόματος, IM = ενδομυϊκά, ARA-C = κυταραβίνη, CPM = κυκλοφωσφαμίδη, VCR = βινκριστίνη, DEX = δεξαμεθαζόνη, DAUN = δαουνορουμπικίνη, 6-MP: 6-μερκαπτοπουρίνη, E. Coli L-ASP = L-ασπαραγινάση, DEX = δεξαμεθαζόνη, PEG-ASP = PEG-ασπαραγινάση, MESN = 2-μερκαπτοαιθανο σουλφονικό νάτριο, iii = ή μέχρι το επίπεδο MTX είναι < 0,1 µM, q6h = κάθε 6 ώρες, Gy = Gray

Η μελέτη AIT07 ήταν μια πολυκεντρική, ανοιχτού σχεδιασμού, τυχαιοποιημένη, φάσης II/III μελέτη στην οποία συμμετείχαν 128 ασθενείς (1 έως < 18 ετών) που έλαβαν imatinib σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Τα δεδομένα ασφαλείας από αυτή την μελέτη φαίνεται να είναι σύμφωνα με το προφίλ ασφαλείας του imatinib στους ασθενείς με Ph+ ΟΛΛ.

*Υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph+ QM1:* Όταν το imatinib χρησιμοποιήθηκε ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph+ ΟΛΛ, οδήγησε 53 αξιολογήσιμοι ως προς την ανταπόκριση ασθενείς από τους 411 σε ποσοστό αιματολογικής ανταπόκρισης 30% (9% πλήρης) και ποσοστό μέγιστης κυτταρογενετικής ανταπόκρισης 23%. (Σημειώνεται ότι από τους 411 ασθενείς, οι 353 έλαβαν θεραπεία στα πλαίσια ενός προγράμματος εκτεταμένης πρόσβασης χωρίς συλλογή δεδομένων αρχικής ανταπόκρισης.) Ο διάμεσος χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου στο συνολικό πληθυσμό των 411 ασθενών με υποτροπιάζουσα/ανθεκτική Ph+ ΟΛΛ κυμαινόταν από 2,6 έως 3,1 μήνες και η διάμεση συνολική επιβίωση στους 401 αξιολογήσιμους ασθενείς κυμαινόταν από 4,9 έως 9 μήνες. Τα δεδομένα ήταν παρόμοια όταν επαναξιολογήθηκαν για να συμπεριληφθούν μόνο εκείνοι οι ασθενείς ηλικίας 55 ετών και μεγαλύτεροι.

#### Κλινικές μελέτες σε MDS/MPD

Η εμπειρία με imatinib σ' αυτή την ένδειξη είναι πολύ περιορισμένη και βασίζεται στα αιματολογικά και κυτταρογενετικά ποσοστά ανταπόκρισης. Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες που να καταδεικνύουν κλινικό όφελος ή αυξημένη επιβίωση. Μια ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική, φάσης II κλινική μελέτη (μελέτη B2225) διεξήχθη ελέγχοντας το imatinib σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών που έπασχαν από απειλητικές για τη ζωή νόσους σχετιζόμενες με Abl, kit PDGFR της πρωτεΐνης κινάσης της τυροσίνης. Αυτή η μελέτη συμπεριέλαβε 7 ασθενείς με MDS/MPD που έλαβαν αγωγή με imatinib 400 mg ημερησίως. Τρεις ασθενείς παρουσίασαν πλήρη αιματολογική ανταπόκριση (CHR) και ένας ασθενής παρουσίασε μερική αιματολογική ανταπόκριση (PHR). Τη χρονική στιγμή της αρχικής ανάλυσης, τρεις από τους τέσσερις ασθενείς με ανιχνεύσιμη PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις ανέπτυξαν αιματολογική ανταπόκριση (2 CHR και 1 PHR). Η ηλικία αυτών των ασθενών κυμάνθηκε από 20 έως 72 έτη.

Ένα μητρώο παρακολούθησης (μελέτη L2401) διεξήχθη για να συλλέξει δεδομένα για τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που πάσχουν από μυελοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα με PDGFR- β αναδιάταξη και οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με imatinib. Οι 23 ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτό το μητρώο έλαβαν imatinib σε μια μέση ημερήσια δόση των 264 mg (εύρος: 100 έως 400 mg) με μέση διάρκεια 7,2 έτη (εύρος από 0,1 έως 12,7 έτη). Λόγω της φύσης αυτού του μητρώου, τα δεδομένα αιματολογικής, κυτταρογενετικής και μοριακής αξιολόγησης ήταν διαθέσιμα για 22, 9 και 17 από τους 23 εγγεγραμμένους ασθενείς, αντίστοιχα. Υποθέτοντας συντηρητικά ότι οι ασθενείς με ελλιπή δεδομένα δεν ανταποκρίθηκαν, η CHR παρατηρήθηκε σε 20/23 (87%) ασθενείς, η CCyR σε 9/23 (39,1%) ασθενείς και η MR σε 11/23 (47,8%) ασθενείς, αντίστοιχα. Όταν το ποσοστό ανταπόκρισης υπολογίζεται από ασθενείς με τουλάχιστον μία έγκυρη αξιολόγηση, το ποσοστό ανταπόκρισης για τη CHR, CCyR και MR ήταν 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) και 11/17 (64,7%), αντίστοιχα.

Επιπρόσθετα επιπλέον 24 ασθενείς με MDS/MPD αναφέρθηκαν σε 13 αναφορές. 21 ασθενείς έλαβαν imatinib 400 mg ημερησίως ενώ οι άλλοι 3 ασθενείς έλαβαν χαμηλότερες δόσεις. Σε έντεκα ασθενείς που ανιχνεύθηκαν PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις, στους 9 επετεύχθη CHR και σε έναν PHR. Η ηλικία αυτών των ασθενών κυμάνθηκε από 2 έως 79 ετών. Σε μια πρόσφατη δημοσίευση αναθεωρημένες πληροφορίες από 6 από τους 11 ασθενείς απεκάλυψε ότι όλοι οι ασθενείς παρέμειναν σε κυτταρογενετική ύφεση (εύρος 32-38 μήνες). Η ίδια δημοσίευση ανέφερε μακροχρόνια δεδομένα παρακολούθησης από 12 ασθενείς με MDS/MPD με PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις (5 ασθενείς από τη μελέτη B2225). Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν imatinib για διάμεσο χρονικό διάστημα 47 μηνών (εύρος 24 ημέρες -60 μήνες). Σε 6 από αυτούς τους ασθενείς η παρακολούθηση υπερβαίνει τώρα τα 4 έτη. Έντεκα ασθενείς ανέπτυξαν ταχεία CHR, δέκα είχαν πλήρη επίλυση των κυτταρογενετικών ανωμαλιών και μια μείωση ή εξάλειψη των αντιγράφων με βάση την εξέταση RT-PCR. Οι αιματολογικές και κυτταρογενετικές ανταποκρίσεις έχουν διατηρηθεί για ένα διάμεσο χρονικό διάστημα των 49 μηνών (εύρος 19-60) και 47 μηνών (εύρος 16-59), αντίστοιχα. Η συνολική επιβίωση είναι 65 μήνες από τη διάγνωση (εύρος 25-234). Η χορήγηση του imatinib σε ασθενείς χωρίς γενετική μετάταξη γενικά έχει αποτέλεσμα τη μη βελτίωση.

Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με MDS/MPD. Σε 4 δημοσιεύσεις αναφέρθηκαν πέντε (5) ασθενείς με MDS/MPD σχετιζόμενες με PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις. Οι ασθενείς αυτοί ήταν ηλικίας από 3 μηνών έως 4 ετών και τους χορηγήτο imatinib σε δοσολογία 50 mg ημερησίως ή δοσολογίες από 92,5 έως 340 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως. Σε όλους τους ασθενείς είχε επιτευχθεί πλήρης αιματολογική ανταπόκριση, κυτταρογενετική ανταπόκριση και/ή κλινική ανταπόκριση.

#### Κλινικές μελέτες σε HES/CEL

Μια ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκέντρική, φάσης II κλινική μελέτη (μελέτη B2225) διεξήχθη ελέγχοντας το imatinib σε διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών που έπασχαν από απειλητικές για τη ζωή νόσους σχετιζόμενες με Abl, kit PDGFR της πρωτεΐνης κινάσης της τυροσίνης. Σ' αυτήν την μελέτη, 14 ασθενείς με HES/CEL έλαβαν αγωγή με 100 mg έως 1.000 mg imatinib ημερησίως. Επιπλέον 162 ασθενείς με HES/CEL που αναφέρθηκαν σε 35 δημοσιευμένες αναφορές και σειρές περιστατικών έλαβαν imatinib σε δόσεις από 75 mg έως 800 mg ημερησίως. Κυτταρογενετικές ανωμαλίες αξιολογήθηκαν σε 117 από το συνολικό πληθυσμό των 176 ασθενών. Στους 61 απ' αυτούς τους 117 ασθενείς FIP1L1-PDGFRα σύντηξη της κινάσης αναγνωρίστηκε. Επιπρόσθετα τέσσερις HES ασθενείς ανευρέθησαν να είναι FIP1L1-PDGFRα -θετικοί σε άλλες 3 δημοσιευμένες αναφορές. Όλοι οι 65 FIP1L1-PDGFRα-θετικοί στη σύντηξη της κινάσης επέτυχαν μια CHR σταθερή για μήνες (εύρος από 1+ έως 44+ μήνες ευαισθητοποιημένο τη χρονική στιγμή της αναφοράς). Όπως αναφέρθηκε σε μια πρόσφατη δημοσίευση 21 από αυτούς τους 65 ασθενείς επίσης επέτυχαν πλήρη μοριακή ύφεση με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 28 μήνες (εύρος 13-67 μήνες). Η ηλικία αυτών των ασθενών κυμάνθηκε από 25 έως 72 έτη. Επιπρόσθετα, βελτιώσεις στη συμπτωματολογία και σε άλλες οργανικές ανωμαλίες δυσλειτουργίας αναφέρθηκαν από τους ερευνητές στις αναφορές περιστατικών. Βελτιώσεις αναφέρθηκαν στο καρδιακό, νευρικό, δέρματος/υποδορίου ιστού, αναπνευστικό/θωρακικό/μεσοθωράκιο, μυοσκελετικό/συνδετικού ιστού/αγγειακό και γαστρεντερικό σύστημα όργανο.

Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με HES/CEL. Σε 3 δημοσιεύσεις αναφέρθηκαν τρεις (3) ασθενείς με HES και CEL σχετιζόμενες με PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις. Οι ασθενείς αυτοί ήταν ηλικίας από 2 έως 16 ετών και τους χορηγήτο imatinib σε δοσολογία 300 mg/m<sup>2</sup>



ημερησίως ή δοσολογίες από 200 έως 400 mg ημερησίως. Σε όλους τους ασθενείς είχε επιτευχθεί πλήρης αιματολογική ανταπόκριση, πλήρης κυταρογενετική ανταπόκριση και/ή πλήρης μοριακή ανταπόκριση.

### Κλινικές μελέτες σε DFSP

Μια κλινική μελέτη φάσης II, ανοιχτού σχεδιασμού, πολυκεντρική (μελέτη B2225) διεξήχθη περιλαμβάνοντας 12 ασθενείς με DFSP που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με imatinib 800 mg ημερησίως. Η ηλικία των DFSP ασθενών κυμαινόταν από 23 έως 75 έτη. Το DFSP ήταν μεταστατικό, τοπικά υποτροπιάζον μετά την αρχική χειρουργική εκτομή και θεωρήθηκε ότι περαιτέρω χειρουργική εκτομή δεν θα επέφερε βελτίωση κατά το χρόνο εισαγωγής στη μελέτη. Η κύρια ένδειξη αποτελεσματικότητας βασίζεται στα αντικειμενικά ποσοστά ανταπόκρισης. Από τους 12 ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη οι 9 ανταποκρίθηκαν ο ένας πλήρως και οι 8 μερικώς. Τρεις από τους μερικά ανταποκρινόμενους θεωρήθηκαν μεταγενέστερα ελεύθεροι νόσου λόγω της χειρουργικής επέμβασης. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας για τη μελέτη B2225 ήταν 6,2 μήνες με μέγιστη διάρκεια 24,3 μήνες. Επιπλέον 6 ασθενείς με DFSP των οποίων οι ηλικίες κυμάνθηκαν από 18 μήνες έως 49 έτη που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με imatinib αναφέρθηκαν σε 5 δημοσιευμένες μεμονωμένες αναφορές. Οι ενήλικες ασθενείς που αναφέρθηκαν στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία έλαβαν imatinib είτε 400 mg ημερησίως (4 περιπτώσεις) είτε 800 mg ημερησίως (1 περίπτωση). Πέντε (5) ασθενείς ανταποκρίθηκαν, 3 πλήρως και 2 μερικώς. Ο διάμεσος χρόνος διάρκειας θεραπείας στη δημοσιευμένη βιβλιογραφία κυμάνθηκε από 4 εβδομάδες έως και περισσότερο από 20 μήνες. Η μετατόπιση t(17:22)[(q22;q13)], ή το γονιδιακό προϊόν της ήταν παρόν σχεδόν σε όλους όσους ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με imatinib.

Δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με DFSP. Σε 3 δημοσιεύσεις αναφέρθηκαν πέντε (5) ασθενείς με DFSP και PDGFR γονιδιακές αναδιατάξεις. Οι ασθενείς αυτοί ήταν ηλικίας από νεογέννητα έως 14 ετών και τους χορηγήτο imatinib σε δοσολογία 50 mg ημερησίως ή δοσολογίες από 400 έως 520 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως. Σε όλους τους ασθενείς είχε επιτευχθεί μερική και/ή πλήρης ανταπόκριση.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

### Φαρμακοκινητική του imatinib

Η φαρμακοκινητική του imatinib έχει εκτιμηθεί σε ένα εύρος δόσεων από 25 έως 1.000 mg. Τα προφίλ της φαρμακοκινητικής του στο πλάσμα αναλύθηκαν είτε την 1η ημέρα, είτε την 7η ημέρα είτε την 28η ημέρα, όπου μέχρι τότε στις συγκεντρώσεις του πλάσματος είχε επιτευχθεί σταθερή κατάσταση.

### Απορρόφηση

Η μέση απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του imatinib είναι 98%. Η διακύμανση της AUC του imatinib στο πλάσμα ήταν υψηλή μεταξύ των ασθενών μετά από μία από του στόματος δόση. Όταν χορηγείται με γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος το ποσοστό της απορρόφησης του imatinib ήταν ελάχιστα μειωμένο (11% μείωση στη C<sub>max</sub> και επιμήκυνση του t<sub>max</sub> κατά 1,5 ώρα) με μια μικρή μείωση στη AUC (7,4%) συγκρινόμενο με καταστάσεις νηστείας. Δεν έχει διερευνηθεί το αποτέλεσμα προηγούμενης επέμβασης στο γαστρεντερικό σύστημα στην απορρόφηση του φαρμάκου.

### Κατανομή

Σε κλινικά σχετιζόμενες συγκεντρώσεις του imatinib, η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ήταν περίπου 95% στο επίπεδο των *in vitro* πειραμάτων, κύρια με την λευκωματίνη και την άλφαοξύ-γλυκοπρωτεΐνη και με μικρή σύνδεση με τη λιποπρωτεΐνη.

### Βιομετασχηματισμός

Ο κύριος κυκλοφορών μεταβολίτης στον άνθρωπο είναι το παράγωγο N-διμεθυλιωμένη πιπεραζίνη, το οποίο δείχνει την ίδια αποτελεσματικότητα με το γονικό φάρμακο. Η AUC του πλάσματος γι' αυτόν το μεταβολίτη βρέθηκε να είναι μόνο το 16% της AUC για το imatinib. Η πρωτεΐνη του πλάσματος που δεσμεύεται από τον N-διμεθυλιωμένο μεταβολίτη είναι παρόμοια με αυτή του γονικού φαρμάκου.

Το imatinib και ο N-διμεθυλιωμένος μεταβολίτης μαζί, ευθύνοντο για περίπου 65% της κυκλοφορούσας ραδιενέργειας (AUC(0-48h)). Η υπόλοιπη κυκλοφορούσα ραδιενέργεια αποτελείται από έναν αριθμό δευτερευόντων μεταβολιτών.

Τα αποτελέσματα *in vitro* έδειξαν ότι το CYP3A4 ήταν το πιο σημαντικό ένζυμο του ανθρωπίνου P450 που καταλύει τη βιομετατροπή του imatinib. Από μια ομάδα πιθανών συγχορηγούμενων θεραπευτικών αγωγών (ακεταμινοφαίνη, ασυκλοβίρη, αλλοπουρινόλη, αμφοτερικίνη, κυταραβίνη, ερυθρομυκίνη, φλουκοναζόλη, υδροξουρία, νορφλοξασίνη, πενικιλίνη V) μόνο η ερυθρομυκίνη (IC<sub>50</sub> 50 μM) και η φλουκοναζόλη (IC<sub>50</sub> 118 μM) έδειξαν αναστολή του μεταβολισμού του imatinib που μπορεί να έχει κλινική σχέση.

Το imatinib εμφανίστηκε *in vitro* να είναι ένας ανταγωνιστικός αναστολέας των υποστρωμάτων δεικτών για το CYP2C9, CYP2D6 και CYP3A4/5. Οι τιμές K<sub>i</sub> στα ανθρώπινα ηπατικά μικροσώματα ήταν 27, 7,5 και 7,9 μmol/L, αντίστοιχα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του imatinib σε ασθενείς ήταν 2–4 μmol/L, επομένως μια αναστολή του μεταβολισμού του CYP2D6 και/ή του ενδιάμεσου-CYP3A4/5 των συγχορηγούμενων φαρμάκων είναι πιθανή. Το imatinib δεν παρεμβαίνει στη βιομετατροπή της 5-φθοριουρακίλης αλλά αναστέλλει τον μεταβολισμό της πακλιταξέλης ως αποτέλεσμα της ανταγωνιστικής αναστολής του CYP2C8 (K<sub>i</sub>=34,7 μM). Αυτή η τιμή K<sub>i</sub> είναι κατά πολύ μεγαλύτερη από τα αναμενόμενα επίπεδα στο πλάσμα του imatinib στους ασθενείς, επομένως δεν αναμένεται αλληλεπίδραση με τη συγχορήγηση είτε της 5-φθοριουρακίλης ή πακλιταξέλης και imatinib.

#### Αποβολή

Βάσει της ανεύρεσης του συστατικού (ων) μετά από μια από του στόματος δόση σεσημασμένου με <sup>14</sup>C-imatinib, 81% περίπου της δόσης ανευρεθεί εντός 7 ημερών στα κόπρανα (68% της δόσης) και στα ούρα (13% της δόσης). Το αμετάβλητο imatinib υπολογίστηκε στο 25% της δόσης (5% στα ούρα, 20% στα κόπρανα), το υπόλοιπο ήταν μεταβολίτες.

#### Φαρμακοκινητική στο πλάσμα

Μετά από του στόματος χορήγηση σε υγιείς εθελοντές, ο t<sub>1/2</sub> ήταν περίπου 18 ώρες, υποδηλώνοντας ότι η μια φορά την ημέρα δοσολογία είναι η κατάλληλη. Η αύξηση στη μέση AUC με αυξανόμενη δόση ήταν γραμμική και δοσοαναλογική στο φάσμα δόσεων από 25–1.000 mg imatinib μετά από του στόματος χορήγηση. Δεν υπήρξε καμία αλλαγή στην κινητική του imatinib σε επαναλαμβανόμενη δοσολογία και η συσσώρευση ήταν 1,5–2,5 φορές σε σταθερή κατάσταση, όταν η δοσολογία ήταν μία φορά την ημέρα.

#### Φαρμακοκινητική στον πληθυσμό

Βάσει φαρμακοκινητικών αναλύσεων στον πληθυσμό ασθενών με ΧΜΛ, υπήρξε μια μικρή επίδραση της ηλικίας στον όγκο κατανομής (12% αύξηση σε ασθενείς ηλικίας > 65 ετών). Αυτή η αλλαγή δεν θεωρείται ότι είναι κλινικά σημαντική. Η επίδραση του σωματικού βάρους στη κάθαρση του imatinib είναι τέτοια ώστε για ένα ασθενή που ζυγίζει 50 kg, η μέση κάθαρση αναμένεται να είναι 8,5 L/h, ενώ για ένα ασθενή που ζυγίζει 100 kg θα αυξηθεί στα 11,8 L/h. Αυτές οι αλλαγές δεν θεωρούνται αρκετές ώστε να δικαιολογούν τη ρύθμιση της δόσης με βάση τα kg του σωματικού βάρους. Το γένος δεν επηρεάζει τη κινητική του imatinib.

#### Φαρμακοκινητική στον παιδιατρικό πληθυσμό

Όπως και σε ενήλικες ασθενείς το imatinib απορροφήθηκε ταχέως μετά από του στόματος χορήγηση σε παιδιατρικούς ασθενείς τόσο σε μελέτες φάσης I όσο και σε μελέτες φάσης II. Με τη χορήγηση δόσης 260 και 340 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα στα παιδιά επετεύχθη παρόμοια έκθεση, όπως με τις δόσεις 400 mg και 600 mg αντίστοιχα, σε ενήλικες ασθενείς. Η σύγκριση της AUC<sub>(0-24)</sub> την ημέρα 8 και την ημέρα 1 σε δόση 340 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα αποκάλυψε συσσώρευση κατά 1,7 φορές του φαρμάκου μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις μια φορά την ημέρα.

Βάσει φαρμακοκινητικών αναλύσεων στο συμμετέχοντα πληθυσμό παιδιατρικών ασθενών με αιματολογικές διαταραχές (ΧΜΛ, Ph<sup>+</sup> ΟΛΛ, ή άλλες αιματολογικές διαταραχές που αντιμετωπίζονται με imatinib) η κάθαρση του imatinib αυξάνεται με την αύξηση της επιφάνειας σώματος (BSA). Μετά τη διόρθωση της επίδρασης του BSA, άλλα δημογραφικά στοιχεία όπως ηλικία, βάρος σώματος και δείκτης μάζας σώματος δεν είχαν κλινικά σημαντικές επιδράσεις στην έκθεση στο imatinib. Η ανάλυση επιβεβαίωσε ότι η έκθεση στο imatinib σε παιδιατρικούς ασθενείς που λάμβαναν 260 mg/m<sup>2</sup> μια φορά ημερησίως (δεν υπερβαίνει τα 400 mg μια φορά ημερησίως) ή 340 mg/m<sup>2</sup> μια φορά ημερησίως (δεν υπερβαίνει τα 600 mg μια φορά

ημερησίως) ήταν παρόμοια με αυτή των ενήλικων ασθενών που λάμβαναν 400 mg ή 600 mg μια φορά ημερησίως.

#### Οργανική λειτουργική ανεπάρκεια

Το imatinib και οι μεταβολίτες του δεν απεκκρίνονται σε σημαντικό βαθμό μέσω του νεφρού. Ασθενείς με ήπια έως μέτρια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας εμφανίζεται να παρουσιάζουν μια μεγαλύτερη έκθεση στο πλάσμα απ' ό,τι ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Η αύξηση είναι περίπου 1,5 έως 2 φορές που αντιστοιχεί σε 1,5 φορά αύξηση στο πλάσμα της AGP με την οποία το imatinib δεσμεύεται ισχυρά. Η κάθαρση του ελεύθερου φαρμάκου του imatinib είναι πιθανόν παρόμοια μεταξύ ασθενών με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και εκείνων με φυσιολογική νεφρική λειτουργία επειδή η νεφρική απέκκριση αντιπροσωπεύει μόνο μια ήσσονος σημασίας οδό αποβολής του imatinib (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Αν και τα αποτελέσματα της φαρμακοκινητικής ανάλυσης έδειξαν ότι υπάρχει μια σημαντική μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων, η διάμεση έκθεση στο imatinib δεν αυξήθηκε σε ασθενείς με ποικίλους βαθμούς ηπατικής δυσλειτουργίας σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2, 4.4 και 4.8).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Τα προκλινικά στοιχεία ασφάλειας του imatinib εκτιμήθηκαν σε αρουραίους, σκύλους, πιθήκους και κουνέλια.

Τοξικολογικές μελέτες πολλαπλής δοσολογίας αποκάλυψαν ήπιες έως μέτριες αιματολογικές αλλαγές σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους, συνοδευόμενες από αλλαγές στο μυελό των οστών στους αρουραίους και τους σκύλους.

Το ήπαρ ήταν το όργανο-στόχος στους αρουραίους και τους σκύλους. Ήπιες έως μέτριες αυξήσεις των τρανσαμινασών και ελαφρές μειώσεις της χοληστερόλης, τριγλυκεριδίων, ολικής πρωτεΐνης και των επιπέδων της λευκοματίνης παρατηρήθηκαν και στα δύο είδη. Δεν παρατηρήθηκαν ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις στο ήπαρ των αρουραίων. Παρατηρήθηκε σοβαρή ηπατοτοξικότητα στους σκύλους που αντιμετωπίστηκαν επί 2 εβδομάδες, με αύξηση των ηπατικών ενζύμων, ηπατοκυτταρική νέκρωση, νέκρωση του χοληδόχου πόρου και υπερπλασία του χοληδόχου πόρου.

Σε πιθήκους αντιμετωπισθέντες επί 2 εβδομάδες παρατηρήθηκε νεφροτοξικότητα, με εστιακή μεταλλοποίηση και διάταση των νεφρικών σωληναρίων και σωληναριακή νέφρωση. Σε πολλά απ' αυτά τα ζώα παρατηρήθηκε αυξημένο άζωτο ουρίας αίματος (BUN) και κρεατινίνη. Στους αρουραίους, σε δόσεις  $\geq 6$  mg/kg σε μελέτη διάρκειας 13 εβδομάδων παρατηρήθηκε υπερπλασία του μεταβατικού επιθηλίου των νεφρικών θηλών και της ουροδόχου κύστεως, χωρίς διαταραχές εργαστηριακών παραμέτρων στον ορό ή τα ούρα. Παρουσιάστηκε αυξημένο ποσοστό ευκαιριακών λοιμώξεων σε χρόνια θεραπεία με το imatinib.

Σε μελέτη διάρκειας 39 εβδομάδων σε πιθήκους δεν καθορίστηκε NOAEL (όριο δόσης χωρίς παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες) στην κατώτερη δόση των 15 mg/kg, περίπου το 1/3 της μέγιστης δόσης των 800 mg για τον άνθρωπο, βάσεις της επιφάνειας σώματος. Η αγωγή είχε σαν αποτέλεσμα επιδείνωση των φυσιολογικών κατεσταλμένων λοιμώξεων από ελονοσία σε αυτά τα ζώα.

Το imatinib δεν θεωρήθηκε γονοτοξικό, όταν δοκιμάστηκε σε μία *in vitro* δοκιμασία βακτηριολογικών κυττάρων (Ames test), μία *in vitro* δοκιμασία κυττάρων θηλαστικών (λέμφωμα ποντικών) και σε *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνα. Θετικά γονοτοξικά αποτελέσματα ελήφθησαν για το imatinib σε μία *in vitro* δοκιμασία κυττάρων θηλαστικών (ωοθήκη κινεζικού hamster) για διάσπαση των γονιδίων (διάσπαση των χρωμοσωμάτων) παρουσία μεταβολικής ενεργοποίησης. Δύο ενδιάμεσα της διαδικασίας παραγωγής, τα οποία ευρίσκονται επίσης παρόντα στο τελικό προϊόν, είναι θετικά για μεταλλαξιγένεση στη δοκιμασία Ames. Ένα εξ αυτών των δύο ενδιάμεσων ήταν επίσης θετικά στη δοκιμασία του λεμφώματος των ποντικών.

Σε μία μελέτη γονιμότητας, σε αρσενικούς αρουραίους που έλαβαν αγωγή για 70 ημέρες πριν το ζευγάρισμα,

το βάρος των όρχεων και της επιδιδυμίδας και το ποσοστό κινητικότητας των σπερματοζωαρίων στο σπέρμα μειώθηκαν στη δόση των 60 mg/kg, δόση περίπου ανάλογης με εκείνη των 800 mg ημερησίως, βάσει της επιφάνειας σώματος. Αυτό δεν παρατηρήθηκε σε δόσεις  $\leq 20$  mg/kg. Επίσης στους σκύλους, σε από του στόματος δόσεις  $> 30$  mg/kg παρατηρήθηκε ελαφριά έως μέτρια μείωση στη σπερματογένεση. Όταν οι θηλυκοί αρουραίοι έλαβαν αγωγή 14 ημέρες πριν το ζευγάρισμα και έως την 6η ημέρα της κυοφορίας, δεν υπήρξε καμία επίδραση στο ζευγάρισμα ή στον αριθμό των εγκύων. Στη δόση των 60 mg/kg, οι θηλυκοί αρουραίοι είχαν σημαντικές απώλειες εμβρύων μετά την εμφύτευση και μειωμένο αριθμό ζωντανών νεογνών. Αυτό δεν παρατηρήθηκε σε δόσεις  $\leq 20$  mg/kg.

Σε μια μελέτη προ και μετά-γεννητικής ανάπτυξης στους αρουραίους, με από του στόματος δόση, παρατηρήθηκαν ερυθρές εκκρίσεις από τον κόλπο της μητέρας, στην ομάδα των 45 mg/kg/ημέρα την ημέρα 14 ή την ημέρα 15 της κύησης. Στην ίδια δόση ο αριθμός των θνησιγενών νεογνών και επίσης αυτών που πέθαναν τις ημέρες 0 έως 4 μετά τον τοκετό ήταν αυξημένες. Στη γενιά F1 στο ίδιο επίπεδο δόσης, το μέσο βάρος σώματος παρουσίαζε ελάττωση από τη γέννηση μέχρι την τελική θανάτωση και ο αριθμός των νεογνών που επέτυχαν τα κριτήρια για διαχωρισμό της ακροποσθίας μειώθηκε ελαφρά. Η γονιμότητα της γενιάς F1 δεν επηρεάστηκε, ενώ στα 45 mg/kg/ημέρα παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός επαναρροφήσεων και μειωμένος αριθμός βιώσιμων εμβρύων. Το όριο δόσης χωρίς παρατηρηθέν αποτέλεσμα (NOEL), τόσο για τη μητρική γενιά όσο και για τη γενιά F1 ήταν 15 mg/kg/ημέρα (ένα τέταρτο της μέγιστης δόσης στον άνθρωπο που είναι 800 mg).

Το imatinib ήταν τερατογόνο στους αρουραίους, χορηγούμενο κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης, σε δόσεις  $\geq 100$  mg/kg, περίπου ανάλογης της μέγιστης κλινικής δόσης των 800 mg/ημέρα, βάσει της επιφάνειας σώματος. Οι τερατογόνες επιδράσεις περιελάμβαναν εξωεγκεφαλο ή εγκεφαλοκίλη, από εσμικρυσμένο μετωπιαίο οστόν και απόντα βρεγματικά οστά. Αυτές οι επιδράσεις δεν παρατηρήθηκαν σε δόσεις  $\leq 30$  mg/kg.

Δεν ταυτοποιήθηκαν νέα όργανα στόχοι στην τοξικολογική μελέτη ανάπτυξης σε νεαρούς αρουραίους (ημέρα 10 έως 70 μετά τον τοκετό) σε σχέση με τα γνωστά όργανα στόχους σε ενήλικες αρουραίους. Στην τοξικολογική μελέτη σε νεαρούς αρουραίους, παρατηρήθηκαν επιδράσεις στην ανάπτυξη, καθυστέρηση κολπικού ανοίγματος και διαχωρισμός της ακροποσθίας σε έκθεση περίπου 0,3 έως 2 φορές της μέσης παιδιατρικής κατά την υψηλότερη συνιστώμενη δόση των 340 mg/m<sup>2</sup>. Επιπλέον, παρατηρήθηκε θνησιμότητα σε νεαρά ζώα (γύρω στη φάση του απογαλακτισμού) σε έκθεση περίπου 2 φορές της μέσης παιδιατρικής κατά την υψηλότερη συνιστώμενη δόση των 340 mg/m<sup>2</sup>.

Σε μια μελέτη καρκινογένεσης σε αρουραίους, διάρκειας 2 ετών, η χορήγηση του imatinib σε δόσεις 15, 30 και 60 mg/kg/ημέρα είχε ως αποτέλεσμα μια στατιστικά σημαντική μείωση της μακροβιότητας των αρρένων στα 60 mg/kg/ημέρα και των θηλέων σε δόσεις  $\geq 30$  mg/kg/ημέρα. Η παθολογοανατομική εξέταση των απογόνων αποκάλυψε ως πρωταρχικές αιτίες θανάτου ή λόγους για θυσία τη μυοκαρδιοπάθεια (και στα δύο φύλλα), τη χρόνια προοδευτική νεφροπάθεια (στα θήλεα) και το θήλωμα του αδένος της ακροποσθίας. Τα όργανα στόχοι για τις νεοπλαστικές μεταβολές ήταν οι νεφροί, η ουροδόχος κύστη, η ουρήθρα, ο αδένος της ακροποσθίας και κλειτορίδας, το λεπτό έντερο, οι παραθυροειδείς αδένες, τα επινεφρίδια και ο μη αδενώδης στόμαχος.

Το θήλωμα/καρκίνωμα του αδένος της ακροποσθίας/κλειτορίδας παρατηρήθηκε σε δόσεις από 30 mg/kg/ημέρα και άνω που αντιπροσωπεύει περίπου 0,5 ή 0,3 φορές την ανθρώπινη ημερήσια έκθεση (με βάση την AUC) στα 400 mg/ημέρα ή στα 800 mg/ημέρα, αντίστοιχα και 0,4 φορές την ανθρώπινη ημερήσια έκθεση στα παιδιά (με βάση την AUC) στα 340 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα. Το όριο δόσης χωρίς παρατηρηθέν αποτέλεσμα (NOEL) ήταν 15 mg/kg/ημέρα. Το νεφρικό αδένωμα/καρκίνωμα, η ουροδόχος κύστη και το θήλωμα της ουρήθρας, τα αδενοκαρκινώματα του λεπτού εντέρου, τα αδενώματα των παραθυροειδών αδένων, οι καλοήθεις και κακοήθεις μυελώδεις όγκοι των επινεφριδίων και τα θηλώματα/καρκινώματα του μη-αδενώδους στομάχου παρατηρήθηκαν στα 60 mg/kg/ημέρα, που αντιπροσωπεύει περίπου 1,7 ή 1 φορά την ανθρώπινη ημερήσια έκθεση (με βάση την AUC) στα 400 mg/ημέρα ή στα 800 mg/ημέρα αντίστοιχα και 1,2 φορές την ανθρώπινη ημερήσια έκθεση στα παιδιά (με βάση την AUC) στα 340 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα. Το όριο δόσης χωρίς παρατηρηθέν αποτέλεσμα (NOEL) ήταν 30 mg/kg/ημέρα.

Ο μηχανισμός από τη μελέτη καρκινογένεσης στους αρουραίους και η συσχέτιση των ευρημάτων αυτών με τον άνθρωπο δεν έχει ακόμα διευκρινισθεί.

Μη νεοπλαστικές αλλοιώσεις που δεν διερευνήθηκαν σε προηγούμενες προκλινικές μελέτες ήταν το καρδιαγγειακό σύστημα, το πάγκρεας, τα ενδοκρινή όργανα και τα δόντια. Οι πιο σημαντικές αλλαγές περιελάμβαναν καρδιακή υπερτροφία και διάταση που οδήγησε σε σημεία καρδιακής ανεπάρκειας σε μερικά ζώα.

Η δραστική ουσία imatinib παρουσιάζει ένα περιβαλλοντικό κίνδυνο στους οργανισμούς όπου δημιουργεί ίζημα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Πυρήνας δισκίου

Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη  
Κοποβιδόνη  
Κροσποβιδόνη  
Στεατυλοφουμαρικό νάτριο  
Πυρίτιο, υδρόφοβο κολλοειδές  
Πυρίτιο, άνυδρο κολλοειδές

#### Επικάλυψη δισκίου

Πολυβινυλαλκοόλη μερικώς υδρολυμένη  
Τάλκης  
Κίτρινο οξειδίο του σιδήρου (E 172)  
Διοξειδίο του τιτανίου (E 171)  
Ερυθρό οξειδίο του σιδήρου (E 172)  
Λεκιθίνη (σόγιας) (E322)  
Κόμμι ξανθάνης (E415)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

Imatinib Actavis 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
2 χρόνια

Imatinib Actavis 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
21 μήνες

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατευτεί από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Κυψέλες από Al/PVC/Aclar. Μία κυψέλη περιέχει 10 δισκία.

Imatinib Actavis 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Συσκευασία που περιέχει 10, 20, 30, 60, 90, 120 ή 180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Imatinib Actavis 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
Συσκευασία που περιέχει 10, 30, 60, 90 ή 90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Imatinib Actavis 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

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

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 17 Απριλίου 2013  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 8 Ιανουαρίου 2018

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## **A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.  
11<sup>th</sup> Ion Mihalache Ave, The 1<sup>st</sup> district,  
RO-011171 Bucharest  
Ρουμανία

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Κατά το χρόνο χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας, η υποβολή των PSURs δεν απαιτείται για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν. Ωστόσο, ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν εάν το προϊόν περιλαμβάνεται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Δεν εφαρμόζεται.



**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Imatinib Actavis 50 mg σκληρά καψάκια  
imatinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 50 mg imatinib (ως mesilate).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 σκληρά καψάκια  
90 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Ισλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imatinib Actavis 50 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

<Δισδιάστατος γραμμωτός κωδικός (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC {αριθμός}  
SN {αριθμός}  
NN {αριθμός}

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Imatinib Actavis 100 mg σκληρά καψάκια  
imatinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg imatinib (ως mesilate).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

24 σκληρά καψάκια  
48 σκληρά καψάκια  
60 σκληρά καψάκια  
96 σκληρά καψάκια  
120 σκληρά καψάκια  
180 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΆΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Ισλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΣΗΣ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imatinib Actavis 100 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC {αριθμός}  
SN {αριθμός}  
NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Imatinib Actavis 400 mg σκληρά καψάκια  
imatinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 400 mg imatinib (ως mesilate).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

10 σκληρά καψάκια  
30 σκληρά καψάκια  
60 σκληρά καψάκια  
90 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP



**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Ισλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imatinib Actavis 400 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC {αριθμός}  
SN {αριθμός}  
NN {αριθμός}

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**BLISTERS**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Imatinib Actavis 50 mg καψάκια  
imatinib

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Λογότυπο Actavis]

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**BLISTERS**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Imatinib Actavis 100 mg καψάκια  
imatinib

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Λογότυπο Actavis]

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**BLISTERS**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Imatinib Actavis 400 mg καψάκια  
imatinib

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Λογότυπο Actavis]

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Imatinib Actavis 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
imatinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg imatinib (ως mesilate).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λεκιθίνη (σόγιας) (E322).  
Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
20 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
120 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
180 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Ισλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΑΣ <ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imatinib Actavis 100 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC {αριθμός}  
SN {αριθμός}  
NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Imatinib Actavis 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
imatinib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 400 mg imatinib (ως mesilate).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λεκιθίνη (σόγιας) (E322).  
Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

10 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
30 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
60 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία  
90 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Να χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις οδηγίες του ιατρού.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP



**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Ισλανδία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Imatinib Actavis 400 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

<Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.>

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC {αριθμός}  
SN {αριθμός}  
NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**BLISTERS**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Imatinib Actavis 100 mg δισκία  
imatinib

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Λογότυπο Actavis]

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΤΥΠΟΥ BLISTER Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ**

**BLISTERS**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Imatinib Actavis 400 mg δισκία  
imatinib

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

[Λογότυπο Actavis]

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ<, ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΟΤΗ ΚΑΙ ΚΩΔΙΚΟΙ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ>**

Lot

**5. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Imatinib Actavis 50 mg σκληρά καψάκια imatinib

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Imatinib Actavis και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Imatinib Actavis
3. Πώς να πάρετε το Imatinib Actavis
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Imatinib Actavis
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Imatinib Actavis και ποια είναι η χρήση του

Το Imatinib Actavis είναι ένα φάρμακο που περιέχει μια δραστική ουσία που ονομάζεται imatinib. Αυτό το φάρμακο δρα αναστέλλοντας την ανάπτυξη των μη φυσιολογικών κυττάρων στις παρακάτω αναφερόμενες νόσους. Αυτές περιλαμβάνουν κάποια είδη καρκίνων.

#### Το Imatinib Actavis είναι μια θεραπευτική αγωγή για:

- **Τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ).** Η λευχαιμία είναι ένας καρκίνος των λευκών αιμοσφαιρίων. Αυτά τα λευκά αιμοσφαίρια βοηθούν συνήθως τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις. Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία είναι μια μορφή λευχαιμίας στην οποία κάποια μη φυσιολογικά λευκά κύτταρα (που ονομάζονται μυελοειδή κύτταρα) ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα.

Σε ενήλικες ασθενείς, το Imatinib Actavis προορίζεται για χρήση στο πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου (βλαστική κρίση). Σε παιδιά και εφήβους, το Imatinib Actavis μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε διάφορες φάσεις της ασθένειας (χρόνια, επιταχυνόμενη φάση και βλαστική κρίση).

- **Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+ΟΛΛ).** Η λευχαιμία είναι ένας καρκίνος των λευκών αιμοσφαιρίων. Αυτά τα λευκά αιμοσφαίρια βοηθούν συνήθως τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις. Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία είναι μια μορφή λευχαιμίας στην οποία κάποια μη φυσιολογικά λευκά κύτταρα (που ονομάζονται μυελοειδή κύτταρα) ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το Imatinib Actavis αναστέλλει την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων.

#### Το Imatinib Actavis επίσης είναι μια θεραπευτική αγωγή για ενήλικες για:

- **Μυελοδυσπλαστικές/μυελοϋπερπλαστικές νόσοι (MDS/MPD).** Πρόκειται για μια ομάδα νόσων του αίματος στις οποίες ορισμένα κύτταρα του αίματος ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το

Imatinib Actavis αναστέλλει την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων σε ορισμένο υπότυπο αυτών των νόσων.

- **Υπερρωσινόφιλικό σύνδρομο (HES) και/ή χρόνια ηωσινοφιλική λευχαιμία (CEL).** Αυτές είναι αιματολογικές νόσοι στις οποίες κάποια λευκοκύτταρα (γνωστά ως ηωσινόφιλα) ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το Imatinib Actavis αναστέλλει την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων σε ορισμένο υπότυπο αυτών των νόσων.
- **Δερματοϊνοσάρκωμα protuberans (DFSP).** Το DFSP είναι ένας καρκίνος του ιστού που βρίσκεται κάτω από το δέρμα στον οποίο ορισμένα κύτταρα ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το Imatinib Actavis αναστέλλει την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων.

Στην συνέχεια του φυλλαδίου αυτού, θα χρησιμοποιούνται οι συντομογραφίες των ασθενειών αυτών.

Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις για το πώς δουλεύει το Imatinib Actavis ή γιατί το φάρμακο αυτό σας συνταγογραφήθηκε, ρωτήστε το γιατρό σας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Imatinib Actavis

Το Imatinib Actavis θα συνταγογραφηθεί για σας προσωπικά από έναν γιατρό με εμπειρία σε φάρμακα που θεραπεύουν τις κακοήθειες στο αίμα ή τους συμπαγείς όγκους.

Ακολουθείστε με προσοχή όλες τις οδηγίες που σας δόθηκαν από το γιατρό σας, ακόμη και αν αυτές διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες που περιέχονται σ' αυτό το φυλλάδιο.

### Μην πάρετε το Imatinib Actavis

- σε περίπτωση αλλεργίας στην imatinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν αυτό έχει εφαρμογή σε εσάς, **ενημερώστε το γιατρό σας χωρίς να πάρετε το Imatinib Actavis.**

Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικός αλλά δεν είστε σίγουρος, συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Imatinib Actavis:

- εάν εσείς έχετε ή είχατε ποτέ κάποιο πρόβλημα με το ήπαρ, το νεφρό ή την καρδιά.
- εάν παίρνετε το φάρμακο λεβοθυροξίνη λόγω αφαίρεσης του θυρεοειδούς σας.
- εάν είχατε ποτέ ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β Αυτό συμβαίνει επειδή το Imatinib Actavis θα μπορούσε να οδηγήσει σε επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρος σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι ασθενείς θα εξετάζονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για ενδείξεις αυτής της λοίμωξης πριν από την έναρξη της θεραπείας.
- εάν παρουσιάσετε μώλωπες, αιμορραγία, πυρετό, κόπωση και σύγχυση ενώ παίρνετε Imatinib Actavis, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Αυτό μπορεί να είναι σημάδι βλάβης των αιμοφόρων αγγείων, γνωστό ως θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA).

Εάν κάποιο από αυτά έχει εφαρμογή σε σας, **ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε το Imatinib Actavis.**

Μπορεί να γίνετε πιο ευαίσθητοι στον ήλιο ενώ παίρνετε Imatinib Actavis. Είναι σημαντικό να καλύπτετε τις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές του δέρματος και να χρησιμοποιείτε αντιηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας από τον ήλιο (SPF). Αυτές οι προφυλάξεις ισχύουν και για τα παιδιά.

**Κατά την αγωγή με Imatinib Actavis, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** εάν σας παρουσιασθεί πολύ γρήγορη αύξηση βάρους. Το Imatinib Actavis μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση υγρών από τον οργανισμό σας (σοβαρή κατακράτηση υγρών).

Ενώ παίρνετε Imatinib Actavis, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί τακτικά για να ελέγξει εάν το φάρμακο δουλεύει. Θα κάνετε επίσης αιματολογικούς ελέγχους και θα ζυγίζεστε τακτικά.

## Παιδιά και έφηβοι

Το Imatinib Actavis είναι επίσης μια αγωγή για παιδιά με ΧΜΛ. Δεν υπάρχει εμπειρία στα παιδιά με ΧΜΛ ηλικίας κάτω των 2 ετών. Η εμπειρία σε παιδιά με ΟΛΛ θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας είναι περιορισμένη και πολύ περιορισμένη σε παιδιά με MDS/MPD, DFSP και HES/CEL.

Μερικά παιδιά και έφηβοι που λαμβάνουν Imatinib Actavis μπορεί να έχουν πιο αργή από τη φυσιολογική ανάπτυξη. Ο γιατρός θα παρακολουθεί την ανάπτυξη σε τακτικές επισκέψεις.

## Άλλα φάρμακα και Imatinib Actavis

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή (όπως παρακεταμόλη) συμπεριλαμβανομένων φυτικών φαρμάκων (όπως Saint John's wort). Μερικά φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του Imatinib Actavis όταν λαμβάνονται μαζί. Αυτά μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τη δράση του Imatinib Actavis είτε προκαλώντας αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες ή καθιστώντας το Imatinib Actavis λιγότερο αποτελεσματικό. Το Imatinib Actavis μπορεί να κάνει το ίδιο σε ορισμένα άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα τα οποία προλαμβάνουν τον σχηματισμό θρόμβων.

## Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

- Εάν είστε έγγυος ή θηλάζετε, εικάζεται ότι μπορεί να είστε έγγυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Το Imatinib Actavis δεν συνιστάται στην εγκυμοσύνη, εκτός εάν είναι απόλυτα απαραίτητο, καθώς μπορεί να βλάψει το έμβryo. Ο γιατρός θα συζητήσει μαζί σας τον πιθανούς κινδύνους της λήψης του Imatinib Actavis κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Σε γυναίκες που μπορεί να μείνουν έγκυες συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισυλληπτική αγωγή κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής και για 15 ημέρες μετά τη διακοπή της αγωγής.
- Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της αγωγής με Imatinib Actavis και για 15 ημέρες μετά τη διακοπή της αγωγής, καθώς μπορεί να βλάψει το μωρό σας.
- Ασθενείς οι οποίοι ανησυχούν για την γονιμότητα τους ενώ είναι σε θεραπεία με Imatinib Actavis πρέπει να συμβουλευθούν τον γιατρό τους.

## Οδήγηση και χειρισμός μηχανών

Μπορεί να νιώσετε ζάλη ή να παρουσιάσετε θολή όραση κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές μέχρι να νιώσετε ξανά καλά.

## Το Imatinib Actavis περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά σκληρό καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## 3. Πώς να πάρετε το Imatinib Actavis

Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το Imatinib Actavis γιατί υποφέρετε από μια σοβαρή κατάσταση. Το Imatinib Actavis μπορεί να σας βοηθήσει να αντιμετωπίσετε αυτή την κατάσταση.

Ωστόσο, πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Είναι σημαντικό να το κάνετε αυτό για όσο καιρό σας πει ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Imatinib Actavis εκτός αν σας πει ο γιατρός σας. Εάν δεν μπορείτε να πάρετε το φάρμακο όπως σας το έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας ή αν αισθάνεστε ότι δεν το χρειάζεστε πια, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.



## Πόσο Imatinib Actavis να πάρετε

### Χρήση σε ενήλικες

Ο γιατρός σας θα σας πει ακριβώς πόσα καψάκια Imatinib Actavis πρέπει να πάρετε.

#### - Εάν κάνετε αγωγή για ΧΜΛ:

Η συνήθης δόση έναρξης είναι **600 mg** που πρέπει να ληφθούν ως 12 καψάκια **μία φορά** την ημέρα.

Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια υψηλότερη ή χαμηλότερη δόση ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεσθε στη θεραπεία.

Εάν η ημερήσια δόση σας είναι 800 mg (16 καψάκια), θα πρέπει να πάρετε 8 καψάκια το πρωί και 8 καψάκια το βράδυ.

#### - Εάν λαμβάνετε αγωγή για Rh+ΟΛΛ:

Η δόση έναρξης είναι 600 mg που λαμβάνονται ως 12 καψάκια **μία φορά** την ημέρα.

#### - Εάν λαμβάνετε αγωγή για MDS/MPD:

Η δόση έναρξης είναι 400 mg που λαμβάνονται ως 8 καψάκια **μία φορά** την ημέρα.

#### - Αν λαμβάνετε αγωγή για HES/CEL:

Η δόση έναρξης είναι 100 mg που λαμβάνονται ως 2 καψάκια **μία φορά** την ημέρα. Ο γιατρός μπορεί ν'αποφασίσει ν' αυξήσει τη δόση στα 400 mg, που λαμβάνονται ως 8 καψάκια **μία φορά** την ημέρα, ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεσθε στη θεραπεία.

#### - Αν λαμβάνετε αγωγή για DFSP:

Η δόση είναι 800 mg την ημέρα (16 καψάκια), που λαμβάνονται ως 8 καψάκια το πρωί και 8 καψάκια το βράδυ.

### Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Ο γιατρός θα σας πει πόσα καψάκια Imatinib Actavis πρέπει να χορηγηθούν στο παιδί σας. Η ποσότητα του Imatinib Actavis που χορηγείται εξαρτάται από την κατάσταση του παιδιού σας, το βάρος και ύψος του σώματος.

Η συνολική ημερήσια δόση στα παιδιά δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 800 mg με ΧΜΛ και τα 600 mg με Rh+ΟΛΛ. Η αγωγή μπορεί να δοθεί στο παιδί σας είτε ως μια εφ'άπαξ δόση ή εναλλακτικά η ημερήσια δόση μπορεί να μοιραστεί σε δύο χορηγήσεις (μισή το πρωί και μισή το βράδυ).

### Πότε και πώς θα παίρνετε το Imatinib Actavis

- **Πάρτε το Imatinib Actavis με το γεύμα.** Αυτό θα σας προστατέψει από προβλήματα στο στομάχι όταν παίρνετε Imatinib Actavis .

- **Καταπιείτε τα καψάκια ολόκληρα μ'ένα μεγάλο ποτήρι νερό.** Μην ανοίγετε ή συνθλίβετε τα καψάκια εκτός αν έχετε δυσκολία στην κατάποση (π.χ. παιδιά).

- Εάν δεν μπορείτε να καταπιείτε τα καψάκια, μπορείτε να τα ανοίξετε και να διαλύσετε τη σκόνη σε ένα ποτήρι μεταλλικό νερό ή χυμό μήλου.

- Εάν είστε γυναίκα έγκυος ή είναι πιθανόν να μείνετε έγκυος, κατά το άνοιγμα των καψακίων, πρέπει να χειρίζεστε το περιεχόμενο τους με προσοχή ώστε να αποφύγετε την επαφή με τα μάτια, το δέρμα ή να τα εισπνεύσετε. Πρέπει να πλύνετε τα χέρια σας αμέσως μετά το άνοιγμα των καψακίων.

### Για πόσο διάστημα θα παίρνετε το Imatinib Actavis

Συνεχίστε να παίρνετε το Imatinib Actavis κάθε μέρα για όσο διάστημα σας πει ο γιατρός σας.

### Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Imatinib Actavis από την κανονική

Εάν τυχαία πήρατε πολλά καψάκια, ενημερώστε **αμέσως** το γιατρό σας. Πιθανόν να απαιτηθεί ιατρική βοήθεια. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμακευτικού προϊόντος.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Imatinib Actavis**

- Εάν ξεχάσατε μια δόση, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, παραλείψετε τη δόση που ξεχάσατε.
- Κατόπιν συνεχίστε το κανονικό σας πρόγραμμα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αυτές είναι συνήθως ήπιες έως μέτριες.

**Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα πιο κάτω:**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) **ή συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- Ταχεία πρόσληψη βάρους. Το Imatinib Actavis, μπορεί να προκαλέσει στον οργανισμό σας κατακράτηση νερού (σοβαρή κατακράτηση υγρών).
- Συμπτώματα λοίμωξης όπως πυρετό, δυνατά ρίγη, πονόλαιμο ή έλκη στο στόμα. Το Imatinib Actavis μπορεί να μειώσει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, έτσι μπορεί να παρουσιάσετε λοιμώξεις πιο εύκολα.
- Απροσδόκητη αιμορραγία ή μώλωπας (όταν δεν έχετε τραυματιστεί).

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα) **ή σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα):

- Πόνος στο στήθος, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (συμπτώματα καρδιακών προβλημάτων).
- Βήχας, δυσκολία στην αναπνοή, ή πόνος κατά την αναπνοή (συμπτώματα προβλημάτων στους πνεύμονες).
- Αίσθημα ελαφράς ζάλης, ζάλης ή τάσης για λιποθυμία (συμπτώματα χαμηλής αρτηριακής πίεσης).
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), με απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα, κίτρινη επιδερμίδα ή μάτια (συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων).
- Εξάνθημα, κοκκίνισμα του δέρματος με φυσαλίδες στα χείλη, τα μάτια, το δέρμα ή το στόμα, ξεφλούδισμα του δέρματος, πυρετός, ανυψωμένα κόκκινα ή μοβ σημεία του δέρματος, κνησμός, αίσθημα καύσου, φλοκταινώδες εξάνθημα (συμπτώματα προβλημάτων του δέρματος).
- Σοβαρός πόνος στην κοιλιά, αίμα στον έμετο, στα κόπρανα ή στα ούρα ή μαύρα κόπρανα (συμπτώματα γαστρεντερικών διαταραχών).
- Έντονα μειωμένη παραγωγή ούρων, αίσθημα δίψας (συμπτώματα νεφρικών προβλημάτων).
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) με διάρροια και εμετό, πόνος στην κοιλιά ή πυρετός (συμπτώματα προβλημάτων του εντέρου).
- Έντονος πονοκέφαλος, αδυναμία ή παράλυση των άκρων ή του προσώπου, αδυναμία ομιλίας, ξαφνική απώλεια αισθήσεων (συμπτώματα προβλημάτων του νευρικού συστήματος όπως αιμορραγία ή οίδημα στο κρανίο/εγκέφαλο).
- Ωχρότητα, αίσθημα κόπωσης, και δυσκολίας στην αναπνοή και σκουρόχρωμα ούρα (συμπτώματα χαμηλών επιπέδων ερυθροκυττάρων).
- Οφθαλμικός πόνος ή επιδείνωση της όρασης, αιμορραγία στα μάτια.
- Πόνος στα ισχία ή δυσκολία στο περπάτημα.
- Μούδιασμα ή κρύα δάκτυλα χεριών και ποδιών (συμπτώματα του συνδρόμου Raynaud).
- Αναπάντεχο οίδημα και κοκκίνισμα της επιδερμίδας (συμπτώματα μιας δερματικής λοίμωξης που ονομάζεται κυτταρίτιδα).
- Δυσκολία κατά την ακοή.
- Μυϊκή αδυναμία και σπασμοί με ένα μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (συμπτώματα αλλαγών

- στη ποσότητα καλίου στο αίμα σας).
- Μελάνιασμα.
- Στομαχόπονος με αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία).
- Μυϊκοί σπασμοί με πυρετό, ερυθρά-καφέ ούρα, άλγος ή αδυναμία στους μύς σας (σύμπτωμα μυϊκών προβλημάτων).
- Πνευλικό άλγος μερικές φορές με ναυτία και έμετο, με απρόσμενη αιμορραγία του κόλπου, αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας λόγω μειωμένης αρτηριακής πίεσης (συμπτώματα προβλημάτων των ωοθηκών ή της μήτρας).
- Ναυτία, δύσπνοια, καρδιακή αρρυθμία, θόλωση των ούρων, κόπωση ή/και δυσφορία στις αρθρώσεις που συνδέεται με μη φυσιολογικά αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων (π.χ. υψηλά επίπεδα καλίου, ουρικού οξέως και ασβεστίου και χαμηλά επίπεδα φωσφόρου στο αίμα).
- Θρόμβοι αίματος σε μικρά αιμοφόρα αγγεία (θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια).

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Συνδυασμός διαδεδομένου σοβαρού εξανθήματος, αδιαθεσίας, πυρετού, υψηλών επιπέδων συγκεκριμένων λευκών αιμοσφαιρίων ή κίτρινης χρώσης του δέρματος ή των οφθαλμών (σημεία ίκτερου) με δύσπνοια, άλγος στο στήθος/ αδιαθεσία, σοβαρά μειωμένη αποβολή ούρων και δίψα κτλ. (σημεία μιας αλλεργικής αντίδρασης σχετικής με την θεραπεία).
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.
- Επανεμφάνιση (επανενεργοποίηση) της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β όταν είχατε ηπατίτιδα Β στο παρελθόν (μια ηπατική λοίμωξη).

Εάν παρουσιάσετε κάποιο από τα πιο πάνω, **ενημερώστε το γιατρό σας άμεσα**.

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν:**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Πονοκέφαλος ή αίσθημα κόπωσης.
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος), διάρροια ή δυσπεψία.
- Εξάνθημα.
- Μυϊκές κράμπες ή πόνος στις αρθρώσεις, τους μύς ή τα οστά, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με imatinib ή μετά τη διακοπή της λήψης του imatinib.
- Οίδημα όπως γύρω από τους αστραγάλους σας ή πρησμένα μάτια.
- Αύξηση βάρους.

Εάν παρουσιάσετε κάποιο από αυτά σε σοβαρό βαθμό, **ενημερώστε το γιατρό σας**.

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- Ανορεξία, μείωση βάρους ή διαταραγμένη αίσθηση της γεύσης
- Αίσθημα ζάλης ή αδυναμίας.
- Δυσκολία στο να κοιμηθείτε (αϋπνία)
- Έκκριμα από τους οφθαλμούς με κνησμό, κοκκίνισμα και οίδημα (επιπεφυκίτιδα), υγρά μάτια ή θαμπή όραση.
- Αιμορραγία από τη μύτη.
- Πόνος ή οίδημα στην κοιλιά σας, μετεωρισμός, καύσος ή δυσκοιλιότητα.
- Κνησμός.
- Ασυνήθης απώλεια ή λέπτυνση μαλλιών.
- Μούδιασμα στα χέρια ή πόδια (συμπτώματα του συνδρόμου Raynaud).
- Στοματικό έλκος.
- Πόνος στις αρθρώσεις με οίδημα.
- Ξηροστομία, ξηροδερμία ή ξηροφθαλμία.
- Μειωμένη ή αυξημένη ευαισθησία δέρματος.
- Εξάψεις, ρίγη ή νυχτερινές εφιδρώσεις.

Εάν παρουσιάζετε κάποιο από αυτά σε σοβαρό βαθμό, **ενημερώστε το γιατρό σας**.

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Κοκκίνισμα και/ή οίδημα στις παλάμες των χεριών ή τις πατούσες των ποδιών το οποίο μπορεί να

συνοδεύεται από αίσθημα γαργαλισματος ή πόνο με αίσθηση καύσου.

- Επώδυνες και/ή φλυκταινώδεις δερματικές βλάβες.
- Επιβράδυνση της ανάπτυξης σε παιδιά και έφηβους.

Εάν παρουσιάζετε κάποιο από αυτά σε σοβαρό βαθμό, **ενημερώστε το γιατρό σας**.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Imatinib Actavis**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μη χρησιμοποιείτε καμία συσκευασία εάν είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει ορατά σημεία αλλοίωσης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Imatinib Actavis**

- Η δραστική ουσία είναι imatinib (ως mesilate). Κάθε καψάκιο περιέχει 50 mg imatinib (ως mesilate).
- Τα άλλα συστατικά είναι: Περιεχόμενο καψακίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κοποβιδόνη, κροσποβιδόνη, στεατυλοφουμαρικό νάτριο, πυρίτιο (υδρόφοβο κolloειδές και άνυδρο κolloειδές). Κέλυφος καψακίου: υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E 171), κίτρινο οξειδίο του σιδήρου (E 172). Μελάνι εκτύπωσης: shellac, μαύρο οξειδίο του σιδήρου (E172), προπυλενογλυκόλη, διάλυμα αμμωνίας, υδροξείδιο του καλίου.

### **Εμφάνιση του Imatinib Actavis και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Σκληρό καψάκιο με ελαφρώς κιτρινωπό κάλυμμα και ελαφρώς κιτρινωπό σώμα, το οποίο φέρει εντύπωμα “50 mg” με μαύρο μελάνι. Η κάψουλα περιέχει ελαφρώς κίτρινη σκόνη.

### Συσκευασίες:

Τα καψάκια διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών αλουμινίου των 30 ή 90 καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

Actavis Group PTC ehf.  
Reykjavíkuregur 76-78,  
Hafnarfjörður  
Ισλανδία

### **Παραγωγός**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Česká republika**

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

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Accord Healthcare Ireland Ltd.  
Ireland  
Tel: +353 214619040

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Imatinib Actavis 100 mg σκληρά καψάκια imatinib

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Imatinib Actavis και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Imatinib Actavis
3. Πώς να πάρετε το Imatinib Actavis
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Imatinib Actavis
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Imatinib Actavis και ποια είναι η χρήση του

Το Imatinib Actavis είναι ένα φάρμακο που περιέχει μια δραστική ουσία που ονομάζεται imatinib. Αυτό το φάρμακο δρα αναστέλλοντας την ανάπτυξη των μη φυσιολογικών κυττάρων στις παρακάτω αναφερόμενες νόσους. Αυτές περιλαμβάνουν κάποια είδη καρκίνων.

#### Το Imatinib Actavis είναι μια θεραπευτική αγωγή για:

- **Τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ).** Η λευχαιμία είναι ένας καρκίνος των λευκών αιμοσφαιρίων. Αυτά τα λευκά αιμοσφαίρια βοηθούν συνήθως τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις. Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία είναι μια μορφή λευχαιμίας στην οποία κάποια μη φυσιολογικά λευκά κύτταρα (που ονομάζονται μυελοειδή κύτταρα) ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα.

Σε ενήλικες ασθενείς, το Imatinib Actavis προορίζεται για χρήση στο πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου (βλαστική κρίση). Σε παιδιά και εφήβους, το Imatinib Actavis μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε διάφορες φάσεις της ασθένειας (χρόνια, επιταχυνόμενη φάση και βλαστική κρίση).

- **Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+ΟΛΛ).** Η λευχαιμία είναι ένας καρκίνος των λευκών αιμοσφαιρίων. Αυτά τα λευκά αιμοσφαίρια βοηθούν συνήθως τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις. Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία είναι μια μορφή λευχαιμίας στην οποία κάποια μη φυσιολογικά λευκά κύτταρα (που ονομάζονται μυελοειδή κύτταρα) ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το Imatinib Actavis αναστέλλει την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων.

## **Το Imatinib Actavis επίσης είναι μια θεραπευτική αγωγή για ενήλικες για:**

- **Μυελοδυσπλαστικές/μυελοϋπερπλαστικές νόσοι (MDS/MPD).** Πρόκειται για μια ομάδα νόσων του αίματος στις οποίες ορισμένα κύτταρα του αίματος ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το Imatinib Actavis αναστέλλει την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων σε ορισμένο υπότυπο αυτών των νόσων.
- **Υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο (HES) και/ή χρόνια ηωσινοφιλική λευχαιμία (CEL).** Αυτές είναι αιματολογικές νόσοι στις οποίες κάποια λευκοκύτταρα (γνωστά ως ηωσινόφιλα) ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το Imatinib Actavis αναστέλλει την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων σε ορισμένο υπότυπο αυτών των νόσων.
- **Δερματοϊνόςάρκωμα protuberans (DFSP).** Το DFSP είναι ένας καρκίνος του ιστού που βρίσκεται κάτω από το δέρμα στον οποίο ορισμένα κύτταρα ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το Imatinib Actavis αναστέλλει την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων.

Στην συνέχεια του φυλλαδίου αυτού, θα χρησιμοποιούνται οι συντομογραφίες των ασθενειών αυτών.

Εάν έχετε οποιοσδήποτε ερωτήσεις για το πώς δουλεύει το Imatinib Actavis ή γιατί το φάρμακο αυτό σας συνταγογραφήθηκε, ρωτήστε το γιατρό σας.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Imatinib Actavis**

Το Imatinib Actavis θα συνταγογραφηθεί για σας προσωπικά από έναν γιατρό με εμπειρία σε φάρμακα που θεραπεύουν τις κακοήθειες στο αίμα ή τους συμπαγείς όγκους.

Ακολουθείστε με προσοχή όλες τις οδηγίες που σας δόθηκαν από το γιατρό σας, ακόμη και αν αυτές διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φυλλάδιο.

### **Μην πάρετε το Imatinib Actavis**

- σε περίπτωση αλλεργίας στην imatinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν αυτό έχει εφαρμογή σε εσάς, **ενημερώστε το γιατρό σας χωρίς να πάρετε το Imatinib Actavis.**

Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικός αλλά δεν είστε σίγουρος, συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Imatinib Actavis:

- εάν εσείς έχετε ή είχατε ποτέ κάποιο πρόβλημα με το ήπαρ, το νεφρό ή την καρδιά.
- εάν παίρνετε το φάρμακο λεβοθυροξίνη λόγω αφαίρεσης του θυρεοειδούς σας.
- εάν είχατε ποτέ ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β Αυτό συμβαίνει επειδή το Imatinib Actavis θα μπορούσε να οδηγήσει σε επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρος σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι ασθενείς θα εξετάζονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για ενδείξεις αυτής της λοίμωξης πριν από την έναρξη της θεραπείας.
- εάν παρουσιάσετε μώλωπες, αιμορραγία, πυρετό, κόπωση και σύγχυση ενώ παίρνετε Imatinib Actavis, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Αυτό μπορεί να είναι σημάδι βλάβης των αιμοφόρων αγγείων, γνωστό ως θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA).

Εάν κάποιο από αυτά έχει εφαρμογή σε σας, **ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε το Imatinib Actavis.**

Μπορεί να γίνετε πιο ευαίσθητοι στον ήλιο ενώ παίρνετε Imatinib Actavis. Είναι σημαντικό να καλύπτετε τις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές του δέρματος και να χρησιμοποιείτε αντιηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας από τον ήλιο (SPF). Αυτές οι προφυλάξεις ισχύουν και για τα παιδιά.

**Κατά την αγωγή με Imatinib Actavis, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** εάν σας παρουσιασθεί πολύ γρήγορη αύξηση βάρους. Το Imatinib Actavis μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση υγρών από τον οργανισμό σας (σοβαρή κατακράτηση υγρών).



Ενώ παίρνετε Imatinib Actavis, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί τακτικά για να ελέγξει εάν το φάρμακο δουλεύει. Θα κάνετε επίσης αιματολογικούς ελέγχους και θα ζυγίζεστε τακτικά.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Imatinib Actavis είναι επίσης μια αγωγή για παιδιά με ΧΜΛ. Δεν υπάρχει εμπειρία στα παιδιά με ΧΜΛ ηλικίας κάτω των 2 ετών. Η εμπειρία σε παιδιά με ΟΛΛ θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας είναι περιορισμένη και πολύ περιορισμένη σε παιδιά με MDS/MPD, DFSP και HES/CEL.

Μερικά παιδιά και έφηβοι που λαμβάνουν Imatinib Actavis μπορεί να έχουν πιο αργή από τη φυσιολογική ανάπτυξη. Ο γιατρός θα παρακολουθεί την ανάπτυξη σε τακτικές επισκέψεις.

### **Άλλα φάρμακα και Imatinib Actavis**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή (όπως παρακεταμόλη) συμπεριλαμβανομένων φυτικών φαρμάκων (όπως Saint John's wort). Μερικά φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του Imatinib Actavis όταν λαμβάνονται μαζί. Αυτά μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τη δράση του Imatinib Actavis είτε προκαλώντας αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες ή καθιστώντας το Imatinib Actavis λιγότερο αποτελεσματικό. Το Imatinib Actavis μπορεί να κάνει το ίδιο σε ορισμένα άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα τα οποία προλαμβάνουν τον σχηματισμό θρόμβων.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

- Εάν είστε έγγυος ή θηλάζετε, εικάζεται ότι μπορεί να είστε έγγυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Το Imatinib Actavis δεν συνιστάται στην εγκυμοσύνη, εκτός εάν είναι απόλυτα απαραίτητο, καθώς μπορεί να βλάψει το έμβρυο. Ο γιατρός θα συζητήσει μαζί σας τον πιθανούς κινδύνους της λήψης του Imatinib Actavis κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Σε γυναίκες που μπορεί να μείνουν εγκυες συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισυλληπτική αγωγή κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής και για 15 ημέρες μετά τη διακοπή της αγωγής.
- Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της αγωγής με Imatinib Actavis και για 15 ημέρες μετά τη διακοπή της αγωγής, καθώς μπορεί να βλάψει το μωρό σας.
- Ασθενείς οι οποίοι ανησυχούν για την γονιμότητα τους ενώ είναι σε θεραπεία με Imatinib Actavis πρέπει να συμβουλευθούν τον γιατρό τους.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Μπορεί να νιώσετε ζάλη ή να παρουσιάσετε θολή όραση κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές μέχρι να νιώσετε ξανά καλά.

### **Το Imatinib Actavis περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά σκληρό καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Imatinib Actavis**

Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το Imatinib Actavis γιατί υποφέρετε από μια σοβαρή κατάσταση. Το Imatinib Actavis μπορεί να σας βοηθήσει να αντιμετωπίσετε αυτή την κατάσταση.

Ωστόσο, πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Είναι σημαντικό να το κάνετε αυτό για όσο καιρό σας πει ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Imatinib Actavis εκτός αν σας πει ο γιατρός σας. Εάν δεν μπορείτε να πάρετε το φάρμακο όπως σας το έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας ή αν αισθάνεστε ότι δεν το χρειάζεστε πια, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

### **Πόσο Imatinib Actavis να πάρετε**

#### **Χρήση σε ενήλικες**

Ο γιατρός σας θα σας πει ακριβώς πόσα καψάκια Imatinib Actavis πρέπει να πάρετε.

#### **- Εάν κάνετε αγωγή για ΧΜΛ:**

Η συνήθης δόση έναρξης είναι **600 mg** που πρέπει να ληφθούν ως 6 καψάκια **μία φορά** την ημέρα.

Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια υψηλότερη ή χαμηλότερη δόση ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεσθε στη θεραπεία.

Εάν η ημερήσια δόση σας είναι 800 mg (8 καψάκια), θα πρέπει να πάρετε 4 καψάκια το πρωί και 4 καψάκια το βράδυ.

#### **- Εάν λαμβάνετε αγωγή για Rh+ΟΛΛ:**

Η δόση έναρξης είναι 600 mg που λαμβάνονται ως 6 καψάκια **μία φορά** την ημέρα.

#### **- Εάν λαμβάνετε αγωγή για MDS/MPD:**

Η δόση έναρξης είναι 400 mg που λαμβάνονται ως 4 καψάκια **μία φορά** την ημέρα.

#### **- Αν λαμβάνετε αγωγή για HES/CEL:**

Η δόση έναρξης είναι 100 mg που λαμβάνονται ως ένα καψάκιο **μία φορά** την ημέρα. Ο γιατρός μπορεί ν' αποφασίσει ν' αυξήσει τη δόση στα 400 mg, που λαμβάνονται ως 4 καψάκια **μία φορά** την ημέρα, ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεσθε στη θεραπεία.

#### **- Αν λαμβάνετε αγωγή για DFSP:**

Η δόση είναι 800 mg την ημέρα (8 καψάκια), που λαμβάνονται ως 4 καψάκια το πρωί και 4 καψάκια το βράδυ.

#### **Χρήση σε παιδιά και εφήβους**

Ο γιατρός θα σας πει πόσα καψάκια Imatinib Actavis πρέπει να χορηγηθούν στο παιδί σας. Η ποσότητα του Imatinib Actavis που χορηγείται εξαρτάται από την κατάσταση του παιδιού σας, το βάρος και ύψος του σώματος.

Η συνολική ημερήσια δόση στα παιδιά δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 800 mg με ΧΜΛ και τα 600 mg με Rh+ΟΛΛ. Η αγωγή μπορεί να δοθεί στο παιδί σας είτε ως μια εφ'άπαξ δόση ή εναλλακτικά η ημερήσια δόση μπορεί να μοιραστεί σε δύο χορηγήσεις (μισή το πρωί και μισή το βράδυ).

#### **Πότε και πώς θα παίρνετε το Imatinib Actavis**

- **Πάρτε το Imatinib Actavis με το γεύμα.** Αυτό θα σας προστατέψει από προβλήματα στο στομάχι όταν παίρνετε Imatinib Actavis .

- **Καταπιείτε τα καψάκια ολόκληρα μ' ένα μεγάλο ποτήρι νερό.** Μην ανοίγετε ή συνθλίβετε τα καψάκια εκτός αν έχετε δυσκολία στην κατάποση (π.χ. παιδιά).

- Εάν δεν μπορείτε να καταπιείτε τα καψάκια, μπορείτε να τα ανοίξετε και να διαλύσετε τη σκόνη σε ένα ποτήρι μεταλλικό νερό ή χυμό μήλου.

- Εάν είστε γυναίκα έγκυος ή είναι πιθανόν να μείνετε έγκυος, κατά το άνοιγμα των καψακίων, πρέπει να χειρίζεστε το περιεχόμενο τους με προσοχή ώστε να αποφύγετε την επαφή με τα μάτια, το δέρμα ή να τα εισπνεύσετε. Πρέπει να πλύνετε τα χέρια σας αμέσως μετά το άνοιγμα των καψακίων.

#### **Για πόσο διάστημα θα παίρνετε το Imatinib Actavis**

Συνεχίστε να παίρνετε το Imatinib Actavis κάθε μέρα για όσο διάστημα σας πει ο γιατρός σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Imatinib Actavis από την κανονική**

Εάν τυχαία πήρατε πολλά καψάκια, ενημερώστε **αμέσως** το γιατρό σας. Πιθανόν να απαιτηθεί ιατρική βοήθεια. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμακευτικού προϊόντος.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Imatinib Actavis**

- Εάν ξεχάσατε μια δόση, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, παραλείψετε τη δόση που ξεχάσατε.
- Κατόπιν συνεχίστε το κανονικό σας πρόγραμμα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αυτές είναι συνήθως ήπιες έως μέτριες.

**Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα πιο κάτω:**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) **ή συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- Ταχεία πρόσληψη βάρους. Το Imatinib Actavis, μπορεί να προκαλέσει στον οργανισμό σας κατακράτηση νερού (σοβαρή κατακράτηση υγρών).
- Συμπτώματα λοίμωξης όπως πυρετό, δυνατά ρίγη, πονόλαιμο ή έλκη στο στόμα. Το Imatinib Actavis μπορεί να μειώσει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, έτσι μπορεί να παρουσιάσετε λοιμώξεις πιο εύκολα.
- Απροσδόκητη αιμορραγία ή μώλωπας (όταν δεν έχετε τραυματιστεί).

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα) **ή σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα):

- Πόνος στο στήθος, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (συμπτώματα καρδιακών προβλημάτων).
- Βήχας, δυσκολία στην αναπνοή, ή πόνος κατά την αναπνοή (συμπτώματα προβλημάτων στους πνεύμονες).
- Αίσθημα ελαφράς ζάλης, ζάλης ή τάσης για λιποθυμία (συμπτώματα χαμηλής αρτηριακής πίεσης).
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), με απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα, κίτρινη επιδερμίδα ή μάτια (συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων).
- Εξάνθημα, κοκκίνισμα του δέρματος με φυσαλίδες στα χείλη, τα μάτια, το δέρμα ή το στόμα, ξεφλούδισμα του δέρματος, πυρετός, ανυψωμένα κόκκινα ή μοβ σημεία του δέρματος, κνησμός, αίσθημα καύσου, φλυκταινώδες εξάνθημα (συμπτώματα προβλημάτων του δέρματος).
- Σοβαρός πόνος στην κοιλιά, αίμα στον έμετο, στα κόπρανα ή στα ούρα ή μαύρα κόπρανα (συμπτώματα γαστρεντερικών διαταραχών).
- Έντονα μειωμένη παραγωγή ούρων, αίσθημα δίψας (συμπτώματα νεφρικών προβλημάτων).
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) με διάρροια και έμετο, πόνος στην κοιλιά ή πυρετός (συμπτώματα προβλημάτων του εντέρου).
- Έντονος πονοκέφαλος, αδυναμία ή παράλυση των άκρων ή του προσώπου, αδυναμία ομιλίας, ξαφνική απώλεια αισθήσεων (συμπτώματα προβλημάτων του νευρικού συστήματος όπως αιμορραγία ή οίδημα στο κρανίο/εγκέφαλο).
- Ωχρότητα, αίσθημα κόπωσης, και δυσκολίας στην αναπνοή και σκουρόχρωμα ούρα (συμπτώματα χαμηλών επιπέδων ερυθροκυττάρων).
- Οφθαλμικός πόνος ή επιδείνωση της όρασης, αιμορραγία στα μάτια.
- Πόνος στα ισχία ή δυσκολία στο περπάτημα.
- Μούδιασμα ή κρύα δάκτυλα χεριών και ποδιών (συμπτώματα του συνδρόμου Raynaud).

- Αναπάντεχο οίδημα και κοκκίνισμα της επιδερμίδας (συμπτώματα μιας δερματικής λοίμωξης που ονομάζεται κυτταρίτιδα).
- Δυσκολία κατά την ακοή.
- Μυϊκή αδυναμία και σπασμοί με ένα μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (συμπτώματα αλλαγών στη ποσότητα καλίου στο αίμα σας).
- Μελάνιασμα.
- Στομαχόπονος με αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία).
- Μυϊκοί σπασμοί με πυρετό, ερυθρά-καφέ ούρα, άλγος ή αδυναμία στους μυς σας (σύμπτωμα μυϊκών προβλημάτων).
- Πνευλικό άλγος μερικές φορές με ναυτία και έμετο, με απρόσμενη αιμορραγία του κόλπου, αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας λόγω μειωμένης αρτηριακής πίεσης (συμπτώματα προβλημάτων των ωοθηκών ή της μήτρας).
- Ναυτία, δύσπνοια, καρδιακή αρρυθμία, θόλωση των ούρων, κόπωση ή/και δυσφορία στις αρθρώσεις που συνδέεται με μη φυσιολογικά αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων (π.χ. υψηλά επίπεδα καλίου, ουρικού οξέως και ασβεστίου και χαμηλά επίπεδα φωσφόρου στο αίμα).
- Θρόμβοι αίματος σε μικρά αιμοφόρα αγγεία (θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια).

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Συνδυασμός διαδεδομένου σοβαρού εξανθήματος, αδιαθεσίας, πυρετού, υψηλών επιπέδων συγκεκριμένων λευκών αιμοσφαιρίων ή κίτρινης χρώσης του δέρματος ή των οφθαλμών (σημεία ίκτερου) με δύσπνοια, άλγος στο στήθος/ αδιαθεσία, σοβαρά μειωμένη αποβολή ούρων και δίψα κτλ. (σημεία μιας αλλεργικής αντίδρασης σχετικής με την θεραπεία).
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.
- Επανεμφάνιση (επανενεργοποίηση) της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β όταν είχατε ηπατίτιδα Β στο παρελθόν (μια ηπατική λοίμωξη).

Εάν παρουσιάσετε κάποιο από τα πιο πάνω, **ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως.**

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν:**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Πονοκέφαλος ή αίσθημα κόπωσης.
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος), διάρροια ή δυσπεψία.
- Εξάνθημα.
- Μυϊκές κράμπες ή πόνος στις αρθρώσεις, τους μυς ή τα οστά, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με imatinib ή μετά τη διακοπή της λήψης του imatinib.
- Οίδημα όπως γύρω από τους αστραγάλους σας ή πρησμένα μάτια.
- Αύξηση βάρους.

Εάν παρουσιάσετε κάποιο από αυτά σε σοβαρό βαθμό, **ενημερώστε το γιατρό σας.**

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- Ανορεξία, μείωση βάρους ή διαταραγμένη αίσθηση της γεύσης
- Αίσθημα ζάλης ή αδυναμίας.
- Δυσκολία στο να κοιμηθείτε (αϋπνία)
- Έκκριμα από τους οφθαλμούς με κνησμό, κοκκίνισμα και οίδημα (επιπεφυκίτιδα), υγρά μάτια ή θαμπή όραση.
- Αιμορραγία από τη μύτη.
- Πόνος ή οίδημα στην κοιλιά σας, μετεωρισμός, καύσος ή δυσκοιλιότητα.
- Κνησμός.
- Ασυνήθης απώλεια ή λέπτυνση μαλλιών.
- Μούδιασμα στα χέρια ή πόδια (συμπτώματα του συνδρόμου Raynaud).
- Στοματικό έλκος.
- Πόνος στις αρθρώσεις με οίδημα.
- Ξηροστομία, ξηροδερμία ή ξηροφθαλμία.
- Μειωμένη ή αυξημένη ευαισθησία δέρματος.
- Εξάψεις, ρίγη ή νυχτερινές εφιδρώσεις.

Εάν παρουσιάζετε κάποιο από αυτά σε σοβαρό βαθμό, **ενημερώστε το γιατρό σας**.

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Κοκκίνισμα και/ή οίδημα στις παλάμες των χεριών ή τις πατούσες των ποδιών το οποίο μπορεί να συνοδεύεται από αίσθημα γαργαλισματος ή πόνο με αίσθηση καύσου.
- Επώδυνες και/ή φλυκταινώδεις δερματικές βλάβες.
- Επιβράδυνση της ανάπτυξης σε παιδιά και έφηβους.

Εάν παρουσιάζετε κάποιο από αυτά σε σοβαρό βαθμό, **ενημερώστε το γιατρό σας**.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο **Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Imatinib Actavis**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί. Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μη χρησιμοποιείτε καμία συσκευασία εάν είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει ορατά σημεία αλλοίωσης. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Imatinib Actavis**

- Η δραστική ουσία είναι imatinib (ως mesilate). Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg imatinib (ως mesilate).
- Τα άλλα συστατικά είναι: Περιεχόμενο καψακίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κοποβιδόνη, κροσποβιδόνη, στεατύλοφουμαρικό νάτριο, πυρίτιο (υδροφοβο κολλοειδές και άνυδρο κολλοειδές). Κέλυφος καψακίου: προμελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E 171), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E 172). Μελάνι εκτύπωσης: shellac, μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172), προπυλενογλυκόλη, διάλυμα αμμωνίας, υδροξείδιο του καλίου.

### **Εμφάνιση του Imatinib Actavis και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Σκληρό καψάκιο με ελαφρώς πορτοκαλί κάλυμμα και ελαφρώς πορτοκαλί σώμα, το οποίο φέρει εντύπωμα "100 mg" με μαύρο μελάνι. Η κάψουλα περιέχει ελαφρώς κίτρινη σκόνη.

### **Συσκευασίες:**

Τα καψάκια διατίθενται σε συσκευασίες κυψέλων αλουμινίου των 24, 48, 60, 96, 120 ή 180 καψακίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

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

**Παραγωγός**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Česká republika**

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

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Accord Healthcare Ireland Ltd.  
Ireland  
Tel: +353 214619040

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Imatinib Actavis 400 mg σκληρά καψάκια imatinib

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Imatinib Actavis και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Imatinib Actavis
3. Πώς να πάρετε το Imatinib Actavis
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Imatinib Actavis
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Imatinib Actavis και ποια είναι η χρήση του

Το Imatinib Actavis είναι ένα φάρμακο που περιέχει μια δραστική ουσία που ονομάζεται imatinib. Αυτό το φάρμακο δρα αναστέλλοντας την ανάπτυξη των μη φυσιολογικών κυττάρων στις παρακάτω αναφερόμενες νόσους. Αυτές περιλαμβάνουν κάποια είδη καρκίνων.

#### Το Imatinib Actavis είναι μια θεραπευτική αγωγή για:

- **Τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ).** Η λευχαιμία είναι ένας καρκίνος των λευκοκυττάρων. Αυτά τα λευκοκύτταρα βοηθούν συνήθως τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις. Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία είναι μια μορφή λευχαιμίας στην οποία κάποια μη φυσιολογικά λευκά κύτταρα (που ονομάζονται μυελοειδή κύτταρα) ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα.

Σε ενήλικες ασθενείς, το Imatinib Actavis προορίζεται για χρήση στο πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου (βλαστική κρίση). Σε παιδιά και εφήβους, το Imatinib Actavis μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε διάφορες φάσεις της ασθένειας (χρόνια, επιταχυνόμενη φάση και βλαστική κρίση).

- **Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+ΟΛΛ).** Η λευχαιμία είναι ένας καρκίνος των λευκοκυττάρων. Αυτά τα λευκοκύτταρα βοηθούν συνήθως τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις. Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία είναι μια μορφή λευχαιμίας στην οποία κάποια μη φυσιολογικά λευκά κύτταρα (που ονομάζονται μυελοειδή κύτταρα) ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το Imatinib Actavis αναστέλλει την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων.

#### Το Imatinib Actavis επίσης είναι μια θεραπευτική αγωγή για ενήλικες για:

- **Μυελοδυσπλαστικές/μυελοϋπερπλαστικές νόσοι (MDS/MPD).** Πρόκειται για μια ομάδα νόσων του αίματος στις οποίες ορισμένα κύτταρα του αίματος ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το



Imatinib Actavis αναστέλλει την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων σε ορισμένο υπότυπο αυτών των νόσων.

- **Υπερρωσινοφιλικό σύνδρομο (HES) και/ή χρόνια ηωσινοφιλική λευχαιμία (CEL).** Αυτές είναι αιματολογικές νόσοι στις οποίες κάποια λευκοκύτταρα (γνωστά ως ηωσινόφιλα) ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το Imatinib Actavis αναστέλλει την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων σε ορισμένο υπότυπο αυτών των νόσων.
- **Δερματοϊνοσάρκωμα protuberans (DFSP).** Το DFSP είναι ένας καρκίνος του ιστού που βρίσκεται κάτω από το δέρμα στον οποίο ορισμένα κύτταρα ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το Imatinib Actavis αναστέλλει την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων.

Στην συνέχεια του φυλλαδίου αυτού, θα χρησιμοποιούνται οι συντομογραφίες των ασθενειών αυτών.

Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις για το πώς δουλεύει το Imatinib Actavis ή γιατί το φάρμακο αυτό σας συνταγογραφήθηκε, ρωτήστε το γιατρό σας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Imatinib Actavis

Το Imatinib Actavis θα συνταγογραφηθεί για σας προσωπικά από έναν γιατρό με εμπειρία σε φάρμακα που θεραπεύουν τις κακοήθειες στο αίμα ή τους συμπαγείς όγκους.

Ακολουθήστε με προσοχή όλες τις οδηγίες που σας δόθηκαν από το γιατρό σας, ακόμη και αν αυτές διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες που περιέχονται σ' αυτό το φυλλάδιο.

### Μην πάρετε το Imatinib Actavis

- σε περίπτωση αλλεργίας στην imatinib ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν αυτό ισχύει σε εσάς, **ενημερώστε το γιατρό σας χωρίς να πάρετε το Imatinib Actavis.**

Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικός αλλά δεν είστε σίγουρος, συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Imatinib Actavis:

- εάν εσείς έχετε ή είχατε ποτέ κάποιο πρόβλημα με το ήπαρ, το νεφρό ή την καρδιά.
- εάν παίρνετε το φάρμακο λεβοθυροξίνη λόγω αφαίρεσης του θυρεοειδούς σας.
- εάν είχατε ποτέ ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β Αυτό συμβαίνει επειδή το Imatinib Actavis θα μπορούσε να οδηγήσει σε επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρος σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι ασθενείς θα εξετάζονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για ενδείξεις αυτής της λοίμωξης πριν από την έναρξη της θεραπείας.
- εάν παρουσιάσετε μώλωπες, αιμορραγία, πυρετό, κόπωση και σύγχυση ενώ παίρνετε Imatinib Actavis, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Αυτό μπορεί να είναι σημάδι βλάβης των αιμοφόρων αγγείων, γνωστό ως θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA).

Εάν κάποιο από αυτά ισχύει σε σας, **ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε το Imatinib Actavis.**

Μπορεί να γίνετε πιο ευαίσθητοι στον ήλιο ενώ παίρνετε Imatinib Actavis. Είναι σημαντικό να καλύπτετε τις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές του δέρματος και να χρησιμοποιείτε αντιηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας από τον ήλιο (SPF). Αυτές οι προφυλάξεις ισχύουν και για τα παιδιά.

**Κατά την αγωγή με Imatinib Actavis, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** εάν σας παρουσιασθεί πολύ γρήγορη αύξηση βάρους. Το Imatinib Actavis μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση υγρών από τον οργανισμό σας (σοβαρή κατακράτηση υγρών).

Ενώ παίρνετε Imatinib Actavis, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί τακτικά για να ελέγξει εάν το φάρμακο δουλεύει. Θα κάνετε επίσης αιματολογικούς ελέγχους και θα ζυγίζεστε τακτικά.

## **Παιδιά και έφηβοι**

Το Imatinib Actavis είναι επίσης μια αγωγή για παιδιά με ΧΜΛ. Δεν υπάρχει εμπειρία στα παιδιά με ΧΜΛ ηλικίας κάτω των 2 ετών. Η εμπειρία σε παιδιά με ΟΛΛ θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας είναι περιορισμένη και πολύ περιορισμένη σε παιδιά με MDS/MPD, DFSP και HES/CEL.

Μερικά παιδιά και έφηβοι που λαμβάνουν Imatinib Actavis μπορεί να έχουν πιο αργή από τη φυσιολογική ανάπτυξη. Ο γιατρός θα παρακολουθεί την ανάπτυξη σε τακτικές επισκέψεις.

## **Άλλα φάρμακα και Imatinib Actavis**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή (όπως παρακεταμόλη) συμπεριλαμβανομένων φυτικών φαρμάκων (όπως Saint John's wort). Μερικά φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του Imatinib Actavis όταν λαμβάνονται μαζί. Αυτά μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τη δράση του Imatinib Actavis είτε προκαλώντας αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες ή καθιστώντας το Imatinib Actavis λιγότερο αποτελεσματικό. Το Imatinib Actavis μπορεί να κάνει το ίδιο σε ορισμένα άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα τα οποία προλαμβάνουν τον σχηματισμό θρόμβων.

## **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

- Εάν είστε έγγυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγγυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Το Imatinib Actavis δεν συνιστάται στην εγκυμοσύνη, εκτός εάν είναι απόλυτα απαραίτητο, καθώς μπορεί να βλάψει το έμβρυο. Ο γιατρός θα συζητήσει μαζί σας τον πιθανούς κινδύνους της λήψης του Imatinib Actavis κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Σε γυναίκες που μπορεί να μείνουν έγκυες συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισυλληπτική αγωγή κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής και για 15 ημέρες μετά τη διακοπή της αγωγής.
- Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της αγωγής με Imatinib Actavis και για 15 ημέρες μετά τη διακοπή της αγωγής, καθώς μπορεί να βλάψει το μωρό σας.
- Ασθενείς οι οποίοι ανησυχούν για την γονιμότητα τους ενώ είναι σε θεραπεία με Imatinib Actavis πρέπει να συμβουλευθούν τον γιατρό τους.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανών**

Μπορεί να νιώσετε ζάλη ή να παρουσιάσετε θαμπή όραση κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές μέχρι να νιώσετε ξανά καλά.

## **Το Imatinib Actavis περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά σκληρό καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Imatinib Actavis**

Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το Imatinib Actavis γιατί υποφέρετε από μια σοβαρή κατάσταση. Το Imatinib Actavis μπορεί να σας βοηθήσει να αντιμετωπίσετε αυτή την κατάσταση.

Ωστόσο, πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Είναι σημαντικό να το κάνετε αυτό για όσο καιρό σας πει ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Imatinib Actavis εκτός αν σας πει ο γιατρός σας. Εάν δεν μπορείτε να πάρετε το φάρμακο όπως σας το έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας ή αν αισθάνεστε ότι δεν το χρειάζεστε πια, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

## Πόσο Imatinib Actavis να πάρετε

### Χρήση σε ενήλικες

Ο γιατρός σας θα σας πει ακριβώς πόσα καψάκια Imatinib Actavis πρέπει να πάρετε.

#### - Εάν κάνετε αγωγή για ΧΜΛ:

Η συνήθης δόση έναρξης είναι **600 mg** που πρέπει να ληφθούν ως ένα καψάκιο των 400mg και 2 καψάκια των 200mg **μία φορά** την ημέρα.

Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια υψηλότερη ή χαμηλότερη δόση ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεσθε στη θεραπεία.

Εάν η ημερήσια δόση σας είναι 800 mg (2 καψάκια), θα πρέπει να πάρετε 1 καψάκιο το πρωί και 1 καψάκιο το βράδυ.

#### - Εάν λαμβάνετε αγωγή για Rh+ΟΛΛ:

Η δόση έναρξης είναι 600 mg που λαμβάνονται ως ένα καψάκιο των 400mg και 2 καψάκια των 200mg **μία φορά** την ημέρα.

#### - Εάν λαμβάνετε αγωγή για MDS/MPD:

Η δόση έναρξης είναι 400 mg που λαμβάνονται ως ένα καψάκιο **μία φορά** την ημέρα.

#### - Αν λαμβάνετε αγωγή για HES/CEL:

Η δόση έναρξης είναι 100 mg που λαμβάνονται ως 2 καψάκια **μία φορά** την ημέρα. Ο γιατρός μπορεί να αποφασίσει να αυξήσει τη δόση στα 400 mg, που λαμβάνονται ως ένα καψάκιο των 400mg **μία φορά** την ημέρα, ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεσθε στη θεραπεία.

#### - Αν λαμβάνετε αγωγή για DFSP:

Η δόση είναι 800 mg την ημέρα (2 καψάκια), που λαμβάνονται ως ένα καψάκιο το πρωί και ένα καψάκιο το βράδυ.

### Χρήση σε παιδιά και εφήβους

Ο γιατρός θα σας πει πόσα καψάκια Imatinib Actavis πρέπει να χορηγηθούν στο παιδί σας. Η ποσότητα του Imatinib Actavis που χορηγείται εξαρτάται από την κατάσταση του παιδιού σας, το βάρος και το ύψος του σώματος.

Η συνολική ημερήσια δόση στα παιδιά δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 800 mg με ΧΜΛ και τα 600 mg με Rh+ΟΛΛ. Η αγωγή μπορεί να δοθεί στο παιδί σας είτε ως μια εφάπαξ δόση ή εναλλακτικά η ημερήσια δόση μπορεί να μοιραστεί σε δύο χορηγήσεις (μισή το πρωί και μισή το βράδυ).

### Πότε και πώς θα παίρνετε το Imatinib Actavis

- **Πάρτε το Imatinib Actavis με το γεύμα.** Αυτό θα σας προστατέψει από προβλήματα στο στομάχι όταν παίρνετε Imatinib Actavis .

- **Καταπιείτε τα καψάκια ολόκληρα μ' ένα μεγάλο ποτήρι νερό.** Μην ανοίγετε ή συνθλίβετε τα καψάκια εκτός αν έχετε δυσκολία στην κατάποση (π.χ. παιδιά).

- Εάν δεν μπορείτε να καταπιείτε τα καψάκια, μπορείτε να τα ανοίξετε και να διαλύσετε τη σκόνη σε ένα ποτήρι μεταλλικό νερό ή χυμό μήλου.

- Εάν είστε γυναίκα έγκυος ή είναι πιθανόν να μείνετε έγκυος, κατά το άνοιγμα των καψακίων, πρέπει να χειρίζεστε το περιεχόμενο τους με προσοχή ώστε να αποφύγετε την επαφή με τα μάτια, το δέρμα ή να τα εισπνεύσετε. Πρέπει να πλύνετε τα χέρια σας αμέσως μετά το άνοιγμα των καψακίων.

### Για πόσο διάστημα θα παίρνετε το Imatinib Actavis

Συνεχίστε να παίρνετε το Imatinib Actavis κάθε μέρα για όσο διάστημα σας πει ο γιατρός σας.

### Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Imatinib Actavis από την κανονική

Εάν τυχαία πήρατε πολλά καψάκια, ενημερώστε **αμέσως** το γιατρό σας. Πιθανόν να απαιτηθεί ιατρική βοήθεια. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμακευτικού προϊόντος.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Imatinib Actavis**

- Εάν ξεχάσατε μια δόση, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε.
- Κατόπιν συνεχίστε το κανονικό σας πρόγραμμα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

### **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αυτές είναι συνήθως ήπιες έως μέτριες.

**Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα πιο κάτω:**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) **ή συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- Ταχεία πρόσληψη βάρους. Το Imatinib Actavis, μπορεί να προκαλέσει στον οργανισμό σας κατακράτηση νερού (σοβαρή κατακράτηση υγρών).
- Συμπτώματα λοίμωξης όπως πυρετό, δυνατά ρίγη, πονόλαιμο ή έλκη στο στόμα. Το Imatinib Actavis μπορεί να μειώσει τον αριθμό των λευκοκυττάρων, έτσι μπορεί να παρουσιάσετε λοιμώξεις πιο εύκολα.
- Απροσδόκητη αιμορραγία ή μώλωπας (όταν δεν έχετε τραυματιστεί).

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα) **ή σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα):

- Πόνος στο στήθος, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (συμπτώματα καρδιακών προβλημάτων).
- Βήχας, δυσκολία στην αναπνοή, ή πόνος κατά την αναπνοή (συμπτώματα προβλημάτων στους πνεύμονες).
- Αίσθημα ελαφράς ζάλης, ζάλης ή τάσης για λιποθυμία (συμπτώματα χαμηλής αρτηριακής πίεσης).
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), με απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα, κίτρινη επιδερμίδα ή μάτια (συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων).
- Εξάνθημα, κοκκίνισμα του δέρματος με φυσαλίδες στα χείλη, τα μάτια, το δέρμα ή το στόμα, ξεφλούδισμα του δέρματος, πυρετός, ανυψωμένα κόκκινα ή μοβ σημεία του δέρματος, κνησμός, αίσθημα καύσου, φλυκταινώδες εξάνθημα (συμπτώματα προβλημάτων του δέρματος).
- Σοβαρός πόνος στην κοιλιά, αίμα στον έμετο, στα κόπρανα ή στα ούρα ή μαύρα κόπρανα (συμπτώματα γαστρεντερικών διαταραχών).
- Έντονα μειωμένη παραγωγή ούρων, αίσθημα δίψας (συμπτώματα νεφρικών προβλημάτων).
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) με διάρροια και εμετό, πόνος στην κοιλιά ή πυρετός (συμπτώματα προβλημάτων του εντέρου).
- Έντονος πονοκέφαλος, αδυναμία ή παράλυση των άκρων ή του προσώπου, αδυναμία ομιλίας, ξαφνική απώλεια αισθήσεων (συμπτώματα προβλημάτων του νευρικού συστήματος όπως αιμορραγία ή οίδημα στο κρανίο/εγκέφαλο).
- Ωχρότητα, αίσθημα κόπωσης, και δυσκολίας στην αναπνοή και σκουρόχρωμα ούρα (συμπτώματα χαμηλών επιπέδων ερυθροκυττάρων).
- Οφθαλμικός πόνος ή επιδείνωση της όρασης, αιμορραγία στα μάτια.
- Πόνος στα ισχία ή δυσκολία στο περπάτημα.
- Μούδιασμα ή κρύα δάκτυλα χεριών και ποδιών (συμπτώματα του συνδρόμου Raynaud).
- Αναπάντεχο οίδημα και κοκκίνισμα της επιδερμίδας (συμπτώματα μιας δερματικής λοίμωξης που ονομάζεται κυτταρίτιδα).
- Δυσκολία κατά την ακοή.

- Μυϊκή αδυναμία και σπασμοί με ένα μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (συμπτώματα αλλαγών στη ποσότητα καλίου στο αίμα σας).
- Μελάνιασμα.
- Στομαχόπονος με αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία).
- Μυϊκοί σπασμοί με πυρετό, ερυθρά-καφέ ούρα, άλγος ή αδυναμία στους μύς σας (σύμπτωμα μυϊκών προβλημάτων).
- Πυελικό άλγος μερικές φορές με ναυτία και έμετο, με απρόσμενη αιμορραγία του κόλπου, αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας λόγω μειωμένης αρτηριακής πίεσης (συμπτώματα προβλημάτων των ωοθηκών ή της μήτρας).
- Ναυτία, δύσπνοια, καρδιακή αρρυθμία, θόλωση των ούρων, κόπωση και/ή δυσφορία στις αρθρώσεις που συνδέεται με μη φυσιολογικά αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων (π.χ. υψηλά επίπεδα καλίου, ουρικού οξέως και ασβεστίου και χαμηλά επίπεδα φωσφόρου στο αίμα).
- Θρόμβοι αίματος σε μικρά αιμοφόρα αγγεία (θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια).

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Συνδυασμός διαδομένου σοβαρού εξανθήματος, αδιαθεσίας, πυρετού, υψηλών επιπέδων συγκεκριμένων λευκοκυττάρων ή κίτρινης χρώσης του δέρματος ή των οφθαλμών (σημεία ίκτερου) με δύσπνοια, άλγος στο στήθος/ αδιαθεσία, σοβαρά μειωμένη αποβολή ούρων και δίψα κτλ. (σημεία μιας αλλεργικής αντίδρασης σχετικής με την θεραπεία).
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.
- Επανεμφάνιση (επανενεργοποίηση) της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β όταν είχατε ηπατίτιδα Β στο παρελθόν (μια ηπατική λοίμωξη).

Εάν παρουσιάσετε κάποιο από τα πιο πάνω, **ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως.**

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν:**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Πονοκέφαλος ή αίσθημα κόπωσης.
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος), διάρροια ή δυσπεψία.
- Εξάνθημα.
- Μυϊκές κράμπες ή πόνος στις αρθρώσεις, τους μύς ή τα οστά, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με imatinib ή μετά τη διακοπή της λήψης του imatinib.
- Οίδημα όπως γύρω από τους αστραγάλους σας ή πρησμένα μάτια.
- Αύξηση βάρους.

Εάν παρουσιάσετε κάποιο από αυτά σε σοβαρό βαθμό, **ενημερώστε το γιατρό σας.**

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- Ανορεξία, μείωση βάρους ή διαταραγμένη αίσθηση της γεύσης
- Αίσθημα ζάλης ή αδυναμίας.
- Δυσκολία στο να κοιμηθείτε (αϋπνία)
- Έκκριμα από τους οφθαλμούς με κνησμό, κοκκίνισμα και οίδημα (επιπεφυκίτιδα), υγρά μάτια ή θαμπή όραση.
- Αιμορραγία από τη μύτη.
- Πόνος ή οίδημα στην κοιλιά σας, μετεωρισμός, καύσος ή δυσκοιλιότητα.
- Κνησμός.
- Ασυνήθης απώλεια ή λέπτυνση μαλλιών.
- Μούδιασμα στα χέρια ή πόδια (συμπτώματα του συνδρόμου Raynaud).
- Στοματικό έλκος.
- Πόνος στις αρθρώσεις με οίδημα.
- Ξηροστομία, ξηροδερμία ή ξηροφθαλμία.
- Μειωμένη ή αυξημένη ευαισθησία δέρματος.
- Εξάψεις, ρίγη ή νυχτερινές εφιδρώσεις.

Εάν παρουσιάζετε κάποιο από αυτά σε σοβαρό βαθμό, **ενημερώστε το γιατρό σας.**

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Κοκκίνισμα και/ή οίδημα στις παλάμες των χεριών ή τις πατούσες των ποδιών το οποίο μπορεί να συνοδεύεται από αίσθημα γαργαλισματος ή πόνο με αίσθηση καύσου.
- Επώδυνες και/ή φλυκταινώδεις δερματικές βλάβες.
- Επιβράδυνση της ανάπτυξης σε παιδιά και έφηβους.

Εάν παρουσιάζετε κάποιο από αυτά σε σοβαρό βαθμό, **ενημερώστε το γιατρό σας.**

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο **Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Imatinib Actavis**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την ΔΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μη χρησιμοποιείτε καμία συσκευασία εάν είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει ορατά σημεία αλλοίωσης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Imatinib Actavis**

- Η δραστική ουσία είναι imatinib (ως mesilate). Κάθε καψάκιο περιέχει 400 mg imatinib (ως mesilate).
- Τα άλλα συστατικά είναι: Περιεχόμενο καψακίου: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κοποβιδόνη, κροσποβιδόνη, στεατυλοφουμαρικό νάτριο, πυρίτιο (υδρόφοβο κολλοειδές και άνυδρο κολλοειδές). Κέλυφος καψακίου: υπρομελλόζη, διοξείδιο του τιτανίου (E 171), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172), κόκκινο οξείδιο του σιδήρου (E 172), μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172). Μελάι εκτύπωσης: shellac, μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172), προπυλενογλυκόλη, υδροξείδιο του αμμωνίου 28%.

### **Εμφάνιση του Imatinib Actavis και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Σκληρό καψάκιο με αδιαφανές κάλυμμα πορτοκαλί χρώματος και σώμα το οποίο φέρει εντύπωμα “400 mg” με μαύρο μελάι.

Η κάψουλα περιέχει ελαφρώς κίτρινη σκόνη.

### Συσκευασίες:

Τα καψάκια διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών αλουμινίου των 10, 30, 60 ή 90 καψάκιων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

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

**Παραγωγός**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Česká republika**

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

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Accord Healthcare Ireland Ltd.  
Ireland  
Tel: +353 214619040

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΤΟΥ ΟΠΟΙΟΥ Η ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΠΛΕΟΝ ΣΕ ΙΣΧΥ



## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Imatinib Actavis 100 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία imatinib

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Imatinib Actavis και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Imatinib Actavis
3. Πώς να πάρετε το Imatinib Actavis
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Imatinib Actavis
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Imatinib Actavis και ποια είναι η χρήση του

Το Imatinib Actavis είναι ένα φάρμακο που περιέχει μια δραστική ουσία που ονομάζεται imatinib. Αυτό το φάρμακο δρα αναστέλλοντας την ανάπτυξη των μη φυσιολογικών κυττάρων στις παρακάτω αναφερόμενες νόσους. Αυτές περιλαμβάνουν κάποια είδη καρκίνων.

#### Το Imatinib Actavis είναι μια θεραπευτική αγωγή για:

- **Τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ).**  
Η λευχαιμία είναι ένας καρκίνος των λευκών αιμοσφαιρίων. Αυτά τα λευκά αιμοσφαίρια βοηθούν συνήθως τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις. Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία είναι μια μορφή λευχαιμίας στην οποία κάποια μη φυσιολογικά λευκά κύτταρα (που ονομάζονται μυελοειδή κύτταρα) ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα.

Σε ενήλικες ασθενείς, το Imatinib Actavis προορίζεται για χρήση στο πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου (βλαστική κρίση). Σε παιδιά και εφήβους, το Imatinib Actavis μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε διάφορες φάσεις της ασθένειας (χρόνια, επιταχυνόμενη φάση και βλαστική κρίση).

- **Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+ΟΛΛ).** Η λευχαιμία είναι ένας καρκίνος των λευκών αιμοσφαιρίων. Αυτά τα λευκά αιμοσφαίρια βοηθούν συνήθως τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις. Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία είναι μια μορφή λευχαιμίας στην οποία κάποια μη φυσιολογικά λευκά κύτταρα (που ονομάζονται μυελοειδή κύτταρα) ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το Imatinib Actavis αναστέλλει την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων.

## **Το Imatinib Actavis επίσης είναι μια θεραπευτική αγωγή για ενήλικες για:**

- **Μυελοδυσπλαστικές/μυελοϋπερπλαστικές νόσοι (MDS/MPD).** Πρόκειται για μια ομάδα νόσων του αίματος στις οποίες ορισμένα κύτταρα του αίματος ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το Imatinib Actavis αναστέλλει την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων σε ορισμένο υπότυπο αυτών των νόσων.
- **Υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο (HES) και/ή χρόνια ηωσινοφιλική λευχαιμία (CEL).** Αυτές είναι αιματολογικές νόσοι στις οποίες κάποια λευκοκύτταρα (γνωστά ως ηωσινόφιλα) ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το Imatinib Actavis αναστέλλει την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων σε ορισμένο υπότυπο αυτών των νόσων.
- **Δερματοϊνόςάρκωμα protuberans (DFSP).** Το DFSP είναι ένας καρκίνος του ιστού που βρίσκεται κάτω από το δέρμα στον οποίο ορισμένα κύτταρα ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το Imatinib Actavis αναστέλλει την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων.

Στην συνέχεια του φυλλαδίου αυτού, θα χρησιμοποιούνται οι συντομογραφίες των ασθενειών αυτών.

Εάν έχετε οποιοσδήποτε ερωτήσεις για το πώς δουλεύει το Imatinib Actavis ή γιατί το φάρμακο αυτό σας συνταγογραφήθηκε, ρωτήστε το γιατρό σας.

## **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Imatinib Actavis**

Το Imatinib Actavis θα συνταγογραφηθεί για σας προσωπικά από έναν γιατρό με εμπειρία σε φάρμακα που θεραπεύουν τις κακοήθειες στο αίμα ή τους συμπαγείς όγκους.

Ακολουθείστε με προσοχή όλες τις οδηγίες που σας δόθηκαν από το γιατρό σας, ακόμη και αν αυτές διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες που περιέχονται σε αυτό το φυλλάδιο.

### **Μην πάρετε το Imatinib Actavis**

- σε περίπτωση αλλεργίας στην imatinib, τη σόγια, τα φυτόκια ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν αυτό έχει εφαρμογή σε εσάς, **ενημερώστε το γιατρό σας χωρίς να πάρετε το Imatinib Actavis.**

Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικός αλλά δεν είστε σίγουρος, συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Imatinib Actavis:

- εάν εσείς έχετε ή είχατε ποτέ κάποιο πρόβλημα με το ήπαρ, το νεφρό ή την καρδιά.
- εάν παίρνετε το φάρμακο λεβοθυροξίνη λόγω αφαίρεσης του θυρεοειδούς σας.
- εάν είχατε ποτέ ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β Αυτό συμβαίνει επειδή το Imatinib Actavis θα μπορούσε να οδηγήσει σε επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρος σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι ασθενείς θα εξετάζονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για ενδείξεις αυτής της λοίμωξης πριν από την έναρξη της θεραπείας.
- εάν παρουσιάσετε μώλωπες, αιμορραγία, πυρετό, κόπωση και σύγχυση ενώ παίρνετε Imatinib Actavis, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Αυτό μπορεί να είναι σημάδι βλάβης των αιμοφόρων αγγείων, γνωστό ως θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA).

Εάν κάποιο από αυτά έχει εφαρμογή σε σας, **ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε το Imatinib Actavis.**

Μπορεί να γίνετε πιο ευαίσθητοι στον ήλιο ενώ παίρνετε Imatinib Actavis. Είναι σημαντικό να καλύπτετε τις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές του δέρματος και να χρησιμοποιείτε αντιηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας από τον ήλιο (SPF). Αυτές οι προφυλάξεις ισχύουν και για τα παιδιά.

**Κατά την αγωγή με Imatinib Actavis, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** εάν σας παρουσιασθεί πολύ γρήγορη αύξηση βάρους. Το Imatinib Actavis μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση υγρών από τον οργανισμό σας (σοβαρή κατακράτηση υγρών).

Ενώ παίρνετε Imatinib Actavis, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί τακτικά για να ελέγξει εάν το φάρμακο δουλεύει. Θα κάνετε επίσης αιματολογικούς ελέγχους και θα ζυγίζεστε τακτικά.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το Imatinib Actavis είναι επίσης μια αγωγή για παιδιά με ΧΜΛ. Δεν υπάρχει εμπειρία στα παιδιά με ΧΜΛ ηλικίας κάτω των 2 ετών. Η εμπειρία σε παιδιά με ΟΛΛ θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας είναι περιορισμένη και πολύ περιορισμένη σε παιδιά με MDS/MPD, DFSP και HES/CEL.

Μερικά παιδιά και έφηβοι που λαμβάνουν Imatinib Actavis μπορεί να έχουν πιο αργή από τη φυσιολογική ανάπτυξη. Ο γιατρός θα παρακολουθεί την ανάπτυξη σε τακτικές επισκέψεις.

### **Άλλα φάρμακα και Imatinib Actavis**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή (όπως παρακεταμόλη) συμπεριλαμβανομένων φυτικών φαρμάκων (όπως Saint John's wort). Μερικά φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του Imatinib Actavis όταν λαμβάνονται μαζί. Αυτά μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τη δράση του Imatinib Actavis είτε προκαλώντας αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες ή καθιστώντας το Imatinib Actavis λιγότερο αποτελεσματικό. Το Imatinib Actavis μπορεί να κάνει το ίδιο σε ορισμένα άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα τα οποία προλαμβάνουν τον σχηματισμό θρόμβων.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

- Εάν είστε έγγυος ή θηλάζετε, εικάζεται ότι μπορεί να είστε έγγυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Το Imatinib Actavis δεν συνιστάται στην εγκυμοσύνη, εκτός εάν είναι απόλυτα απαραίτητο, καθώς μπορεί να βλάψει το έμβρυο. Ο γιατρός θα συζητήσει μαζί σας τον πιθανούς κινδύνους της λήψης του Imatinib Actavis κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Σε γυναίκες που μπορεί να μείνουν εγκυες συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισυλληπτική αγωγή κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής και για 15 ημέρες μετά τη διακοπή της αγωγής.
- Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της αγωγής με Imatinib Actavis και για 15 ημέρες μετά τη διακοπή της αγωγής, καθώς μπορεί να βλάψει το μωρό σας.
- Ασθενείς οι οποίοι ανησυχούν για την γονιμότητα τους ενώ είναι σε θεραπεία με Imatinib Actavis πρέπει να συμβουλευθούν τον γιατρό τους.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μπορεί να νιώσετε ζάλη ή να παρουσιάσετε θολή όραση κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές μέχρι να νιώσετε ξανά καλά.

### **Το Imatinib Actavis περιέχει λεκιθίνη (σόγιας)**

Εάν είστε αλλεργικοί στα φυστίκια ή στη σόγια, μην χρησιμοποιείτε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

### **Το Imatinib Actavis περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Imatinib Actavis**

Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το Imatinib Actavis γιατί υποφέρετε από μια σοβαρή κατάσταση. Το Imatinib Actavis μπορεί να σας βοηθήσει να αντιμετωπίσετε αυτή την κατάσταση.

Ωστόσο, πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του

φαρμακοποιού σας. Είναι σημαντικό να το κάνετε αυτό για όσο καιρό σας πει ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Imatinib Actavis εκτός αν σας πει ο γιατρός σας. Εάν δεν μπορείτε να πάρετε το φάρμακο όπως σας το έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας ή αν αισθάνεστε ότι δεν το χρειάζεστε πια, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

### **Πόσο Imatinib Actavis να πάρετε**

#### **Χρήση σε ενήλικες**

Ο γιατρός σας θα σας πει ακριβώς πόσα δισκία Imatinib Actavis πρέπει να πάρετε.

#### **- Εάν κάνετε αγωγή για ΧΜΛ:**

Η συνήθης δόση έναρξης είναι **600 mg** που πρέπει να ληφθούν ως 6 δισκία **μία φορά** την ημέρα.

Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια υψηλότερη ή χαμηλότερη δόση ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεσθε στη θεραπεία.

Εάν η ημερήσια δόση σας είναι 800 mg (8 δισκία), θα πρέπει να πάρετε 4 δισκία το πρωί και 4 δισκία το βράδυ.

#### **- Εάν λαμβάνετε αγωγή για Ph+ΟΛΛ:**

Η δόση έναρξης είναι 600 mg που λαμβάνονται ως 6 δισκία **μία φορά** την ημέρα.

#### **- Εάν λαμβάνετε αγωγή για MDS/MPD:**

Η δόση έναρξης είναι 400 mg που λαμβάνονται ως 4 δισκία **μία φορά** την ημέρα.

#### **- Αν λαμβάνετε αγωγή για HES/CEL:**

Η δόση έναρξης είναι 100 mg που λαμβάνονται ως ένα δισκίο **μία φορά** την ημέρα. Ο γιατρός μπορεί ν'αποφασίσει ν'αυξήσει τη δόση στα 400 mg, που λαμβάνονται ως 4 δισκία **μία φορά** την ημέρα, ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεσθε στη θεραπεία.

#### **- Αν λαμβάνετε αγωγή για DFSP:**

Η δόση είναι 800 mg την ημέρα (8 δισκία), που λαμβάνονται ως 4 δισκία το πρωί και 4 δισκία το βράδυ.

#### **Χρήση σε παιδιά και εφήβους**

Ο γιατρός θα σας πει πόσα δισκία Imatinib Actavis πρέπει να χορηγηθούν στο παιδί σας. Η ποσότητα του Imatinib Actavis που χορηγείται εξαρτάται από την κατάσταση του παιδιού σας, το βάρος και ύψος του σώματος.

Η συνολική ημερήσια δόση στα παιδιά δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 800 mg με ΧΜΛ και τα 600 mg με Ph+ΟΛΛ. Η αγωγή μπορεί να δοθεί στο παιδί σας είτε ως μια εφ'άπαξ δόση ή εναλλακτικά η ημερήσια δόση μπορεί να μοιραστεί σε δύο χορηγήσεις (μισή το πρωί και μισή το βράδυ).

#### **Πότε και πώς θα παίρνετε το Imatinib Actavis**

- **Πάρτε το Imatinib Actavis με το γεύμα.** Αυτό θα σας προστατέψει από προβλήματα στο στομάχι όταν παίρνετε Imatinib Actavis.

- **Καταπιείτε τα δισκία ολόκληρα μ'ένα μεγάλο ποτήρι νερό.**

Το δισκίο μπορεί να διαχωρισθεί σε δύο ίσες δόσεις.

Εάν δεν μπορείτε να καταπιείτε τα δισκία, μπορείτε να τα διαλύσετε σε ένα ποτήρι επιτραπέζιο ή μεταλλικό νερό ή χυμό μήλου:

- Χρησιμοποιήστε περίπου 50 ml για κάθε δισκίο των 100 mg.

- Ανακατέψτε με ένα κουτάλι μέχρις ότου τα δισκία να διαλυθούν πλήρως στο νερό.

- Εφόσον το δισκίο έχει διαλυθεί, πιείτε ολόκληρο το περιεχόμενο του ποτηριού αμέσως. Ίχνη

των διαλυόμενων δισκίων μπορεί να έχουν μείνει στο ποτήρι.

### **Για πόσο διάστημα θα παίρνετε το Imatinib Actavis**

Συνεχίστε να παίρνετε το Imatinib Actavis κάθε μέρα για όσο διάστημα σας πει ο γιατρός σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Imatinib Actavis από την κανονική**

Εάν τυχαία πήρατε πολλά δισκία, ενημερώστε **αμέσως** το γιατρό σας. Πιθανόν να απαιτηθεί ιατρική βοήθεια. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμακευτικού προϊόντος.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Imatinib Actavis**

- Εάν ξεχάσατε μια δόση, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, παραλείψτε τη δόση που ξεχάσατε.
- Κατόπιν συνεχίστε το κανονικό σας πρόγραμμα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αυτές είναι συνήθως ήπιες έως μέτριες.

**Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα πιο κάτω:**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) **ή συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- Ταχεία πρόσληψη βάρους. Το Imatinib Actavis, μπορεί να προκαλέσει στον οργανισμό σας κατακράτηση νερού (σοβαρή κατακράτηση υγρών).
- Συμπτώματα λοίμωξης όπως πυρετός, δυνατά ρίγη, πονόλαιμο ή έλκη στο στόμα. Το Imatinib Actavis μπορεί να μειώσει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, έτσι μπορεί να παρουσιάσετε λοιμώξεις πιο εύκολα.
- Απροσδόκητη αιμορραγία ή μώλωπας (όταν δεν έχετε τραυματιστεί).

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα) **ή σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα):

- Πόνος στο στήθος, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (συμπτώματα καρδιακών προβλημάτων).
- Βήχας, δυσκολία στην αναπνοή, ή πόνος κατά την αναπνοή (συμπτώματα προβλημάτων στους πνεύμονες).
- Αίσθημα ελαφράς ζάλης, ζάλης ή τάσης για λιποθυμία (συμπτώματα χαμηλής αρτηριακής πίεσης).
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), με απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα, κίτρινη επιδερμίδα ή μάτια (συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων).
- Εξάνθημα, κοκκίνισμα του δέρματος με φυσαλίδες στα χείλη, τα μάτια, το δέρμα ή το στόμα, ξεφλούδισμα του δέρματος, πυρετός, ανυψωμένα κόκκινα ή μοβ σημεία του δέρματος, κνησμός, αίσθημα καύσου, φλυκταινώδες εξάνθημα (συμπτώματα προβλημάτων του δέρματος).
- Σοβαρός πόνος στην κοιλιά, αίμα στον έμετο, στα κόπρανα ή στα ούρα ή μαύρα κόπρανα (συμπτώματα γαστρεντερικών διαταραχών).
- Έντονα μειωμένη παραγωγή ούρων, αίσθημα δίψας (συμπτώματα νεφρικών προβλημάτων).
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) με διάρροια και εμετό, πόνος στην κοιλιά ή πυρετός (συμπτώματα προβλημάτων του εντέρου).
- Έντονος πονοκέφαλος, αδυναμία ή παράλυση των άκρων ή του προσώπου, αδυναμία ομιλίας, ξαφνική απώλεια αισθήσεων (συμπτώματα προβλημάτων του νευρικού συστήματος όπως αιμορραγία ή οίδημα στο κρανίο/εγκέφαλο).

- Ωχρότητα, αίσθημα κόπωσης, και δυσκολίας στην αναπνοή και σκουρόχρωμα ούρα (συμπτώματα χαμηλών επιπέδων ερυθροκυττάρων).
- Οφθαλμικός πόνος ή επιδείνωση της όρασης, αιμορραγία στα μάτια.
- Πόνος στα ισχία ή δυσκολία στο περπάτημα.
- Μούδιασμα ή κρύα δάκτυλα χεριών και ποδιών (συμπτώματα του συνδρόμου Raynaud).
- Αναπνέσιμο οίδημα και κοκκίνισμα της επιδερμίδας (συμπτώματα μιας δερματικής λοίμωξης που ονομάζεται κυτταρίτιδα).
- Δυσκολία κατά την ακοή.
- Μυϊκή αδυναμία και σπασμοί με ένα μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (συμπτώματα αλλαγών στη ποσότητα καλίου στο αίμα σας).
- Μελάνιασμα.
- Στομαχόπονος με αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία).
- Μυϊκοί σπασμοί με πυρετό, ερυθρά-καφέ ούρα, άλγος ή αδυναμία στους μύς σας (σύμπτωμα μυϊκών προβλημάτων).
- Πνευλικό άλγος μερικές φορές με ναυτία και έμετο, με απρόσμενη αιμορραγία του κόλπου, αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας λόγω μειωμένης αρτηριακής πίεσης (συμπτώματα προβλημάτων των ωθηκών ή της μήτρας).
- Ναυτία, δύσπνοια, καρδιακή αρρυθμία, θόλωση των ούρων, κόπωση ή/και δυσφορία στις αρθρώσεις που συνδέεται με μη φυσιολογικά αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων (π.χ. υψηλά επίπεδα καλίου, ουρικού οξέως και ασβεστίου και χαμηλά επίπεδα φωσφόρου στο αίμα).
- Θρόμβοι αίματος σε μικρά αιμοφόρα αγγεία (θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια).

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Συνδυασμός διαδεδομένου σοβαρού εξανθήματος, αδιαθεσίας, πυρετού, υψηλών επιπέδων συγκεκριμένων λευκών αιμοσφαιρίων ή κίτρινης χρώσης του δέρματος ή των οφθαλμών (σημεία ίκτερου) με δύσπνοια, άλγος στο στήθος/ αδιαθεσία, σοβαρά μειωμένη αποβολή ούρων και δίψα κτλ. (σημεία μιας αλλεργικής αντίδρασης σχετικής με την θεραπεία).
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.
- Επανεμφάνιση (επανενεργοποίηση) της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β όταν είχατε ηπατίτιδα Β στο παρελθόν (μια ηπατική λοίμωξη).

Εάν παρουσιάσετε κάποιο από τα πιο πάνω, **ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως.**

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν:**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Πονοκέφαλος ή αίσθημα κόπωσης.
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος), διάρροια ή δυσπεψία.
- Εξάνθημα.
- Μυϊκές κράμπες ή πόνος στις αρθρώσεις, τους μύς ή τα οστά, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με imatinib ή μετά τη διακοπή της λήψης του imatinib.
- Οίδημα όπως γύρω από τους αστραγάλους σας ή πρησμένα μάτια.
- Αύξηση βάρους.

Εάν παρουσιάσετε κάποιο από αυτά σε σοβαρό βαθμό, **ενημερώστε το γιατρό σας.**

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- Ανορεξία, μείωση βάρους ή διαταραγμένη αίσθηση της γεύσης
- Αίσθημα ζάλης ή αδυναμίας.
- Δυσκολία στο να κοιμηθείτε (αϋπνία)
- Έκκριμα από τους οφθαλμούς με κνησμό, κοκκίνισμα και οίδημα (επιπεφυκίτιδα), υγρά μάτια ή θαμπή όραση.
- Αιμορραγία από τη μύτη.
- Πόνος ή οίδημα στην κοιλιά σας, μετεωρισμός, καύσος ή δυσκοιλιότητα.
- Κνησμός.
- Ασυνήθης απώλεια ή λέπτυνση μαλλιών.
- Μούδιασμα στα χέρια ή πόδια (συμπτώματα του συνδρόμου Raynaud).

- Στοματικό έλκος.
- Πόνος στις αρθρώσεις με οίδημα.
- Ξηροστομία, ξηροδερμία ή ξηροφθαλμία.
- Μειωμένη ή αυξημένη ευαισθησία δέρματος.
- Εξάψεις, ρίγη ή νυχτερινές εφιδρώσεις.

Εάν παρουσιάζετε κάποιο από αυτά σε σοβαρό βαθμό, **ενημερώστε το γιατρό σας**.

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Κοκκίνισμα και/ή οίδημα στις παλάμες των χεριών ή τις πατούσες των ποδιών το οποίο μπορεί να συνοδεύεται από αίσθημα γαργαλισματος ή πόνο με αίσθηση καύσου.
- Επώδυνες και/ή φλυκταινώδεις δερματικές βλάβες.
- Επιβράδυνση της ανάπτυξης σε παιδιά και έφηβους.

Εάν παρουσιάζετε κάποιο από αυτά σε σοβαρό βαθμό, **ενημερώστε το γιατρό σας**.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Imatinib Actavis**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί. Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μη χρησιμοποιείτε καμία συσκευασία εάν είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει ορατά σημεία αλλοίωσης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Imatinib Actavis**

- Η δραστική ουσία είναι imatinib (ως mesilate). Κάθε δισκίο περιέχει 100 mg imatinib (ως mesilate).
- Τα άλλα συστατικά είναι: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κοποβιδόνη, κροσποβιδόνη, στεατυλοφουμαρικό νάτριο, πυρίτιο (υδρόφοβο κολλοειδές και άνυδρο κολλοειδές), πολυβινυλαλκοόλη μερικώς υδρολυμένη, τάλκης, κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172), διοξείδιο του τιτανίου (E 171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E 172), λεκιθίνη (σόγιας) (E322), κόμμι ξανθάνης (E415).

### **Εμφάνιση του Imatinib Actavis και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Στρογγυλό, αμφίκυρτο σκούρο κίτρινο έως καφέ επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, που φέρει τυπωμένο το λογότυπο της εταιρείας στη μία πλευρά και την ένδειξη «36» καθώς και εγκοπή στην άλλη πλευρά.

### Συσκευασίες:

Τα δισκία διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών αλουμινίου των 10, 20, 30, 60, 90, 120 ή 180 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

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

**Παραγωγός**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Τел: +359 24899585

**Česká republika**

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

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Τel: +49 73140202

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Τel: +372 6610801

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Τέλ: +33 155917800

**Hrvatska**

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

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Τel: +370 52660203

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Τel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Τel: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Τel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Τel: +43 1970070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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



**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Accord Healthcare Ireland Ltd  
Ireland  
Tel: +353 214619040

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### Imatinib Actavis 400 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία imatinib

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Η συνταγή γι' αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Imatinib Actavis και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Imatinib Actavis
3. Πώς να πάρετε το Imatinib Actavis
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Imatinib Actavis
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Imatinib Actavis και ποια είναι η χρήση του

Το Imatinib Actavis είναι ένα φάρμακο που περιέχει μια δραστική ουσία που ονομάζεται imatinib. Αυτό το φάρμακο δρα αναστέλλοντας την ανάπτυξη των μη φυσιολογικών κυττάρων στις παρακάτω αναφερόμενες νόσους. Αυτές περιλαμβάνουν κάποια είδη καρκίνων.

#### Το Imatinib Actavis είναι μια θεραπευτική αγωγή για:

- **τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία (ΧΜΛ).** Η λευχαιμία είναι ένας καρκίνος των λευκών αιμοσφαιρίων. Αυτά τα λευκά αιμοσφαίρια βοηθούν συνήθως τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις. Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία είναι μια μορφή λευχαιμίας στην οποία κάποια μη φυσιολογικά λευκά κύτταρα (που ονομάζονται μυελοειδή κύτταρα) ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα.

Σε ενήλικες ασθενείς, το Imatinib Actavis προορίζεται για χρήση στο πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου (βλαστική κρίση). Σε παιδιά και εφήβους, το Imatinib Actavis μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε διάφορες φάσεις της ασθένειας (χρόνια, επιταχυνόμενη φάση και βλαστική κρίση).

- **Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph+ΟΛΛ).** Η λευχαιμία είναι ένας καρκίνος των λευκών αιμοσφαιρίων. Αυτά τα λευκά αιμοσφαίρια βοηθούν συνήθως τον οργανισμό να καταπολεμά τις λοιμώξεις. Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία είναι μια μορφή λευχαιμίας στην οποία κάποια μη φυσιολογικά λευκά κύτταρα (που ονομάζονται μυελοειδή κύτταρα) ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το Imatinib Actavis αναστέλλει την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων.

#### Το Imatinib Actavis επίσης είναι μια θεραπευτική αγωγή για ενήλικες για:

- **Μυελοδυσπλαστικές/μυελοϋπερπλαστικές νόσοι (MDS/MPD).** Πρόκειται για μια ομάδα νόσων του αίματος στις οποίες ορισμένα κύτταρα του αίματος ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το

Imatinib Actavis αναστέλλει την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων σε ορισμένο υπότυπο αυτών των νόσων.

- **Υπερηωσινοφιλικό σύνδρομο (HES) και/ή χρόνια ηωσινοφιλική λευχαιμία (CEL).** Αυτές είναι αιματολογικές νόσοι στις οποίες κάποια λευκοκύτταρα (γνωστά ως ηωσινόφιλα) ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το Imatinib Actavis αναστέλλει την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων σε ορισμένο υπότυπο αυτών των νόσων.
- **Δερματοϊνοσάρκωμα protuberans (DFSP).** Το DFSP είναι ένας καρκίνος του ιστού που βρίσκεται κάτω από το δέρμα στον οποίο ορισμένα κύτταρα ξεκινούν να αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα. Το Imatinib Actavis αναστέλλει την ανάπτυξη αυτών των κυττάρων.

Στην συνέχεια του φυλλαδίου αυτού, θα χρησιμοποιούνται οι συντομογραφίες των ασθενειών αυτών.

Εάν έχετε οποιεσδήποτε ερωτήσεις για το πώς δουλεύει το Imatinib Actavis ή γιατί το φάρμακο αυτό σας συνταγογραφήθηκε, ρωτήστε το γιατρό σας.

## 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Imatinib Actavis

Το Imatinib Actavis θα συνταγογραφηθεί για σας προσωπικά από έναν γιατρό με εμπειρία σε φάρμακα που θεραπεύουν τις κακοήθειες στο αίμα ή τους συμπαγείς όγκους.

Ακολουθείστε με προσοχή όλες τις οδηγίες που σας δόθηκαν από το γιατρό σας, ακόμη και αν αυτές διαφέρουν από τις γενικές πληροφορίες που περιέχονται σ' αυτό το φυλλάδιο.

### Μην πάρετε το Imatinib Actavis

- σε περίπτωση αλλεργίας στην imatinib, τη σόγια, τα φυστίκια ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

Εάν αυτό έχει εφαρμογή σε εσάς, **ενημερώστε το γιατρό σας χωρίς να πάρετε το Imatinib Actavis.**

Εάν νομίζετε ότι μπορεί να είστε αλλεργικός αλλά δεν είστε σίγουρος, συμβουλευτείτε το γιατρό σας.

### Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το Imatinib Actavis:

- εάν εσείς έχετε ή είχατε ποτέ κάποιο πρόβλημα με το ήπαρ, το νεφρό ή την καρδιά.
- εάν παίρνετε το φάρμακο λεβοθυροξίνη λόγω αφαίρεσης του θυρεοειδούς σας.
- εάν είχατε ποτέ ή μπορεί να έχετε τώρα λοίμωξη από ηπατίτιδα Β Αυτό συμβαίνει επειδή το Imatinib Actavis θα μπορούσε να οδηγήσει σε επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρος σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι ασθενείς θα εξετάζονται προσεκτικά από τον γιατρό τους για ενδείξεις αυτής της λοίμωξης πριν από την έναρξη της θεραπείας.
- εάν παρουσιάσετε μώλωπες, αιμορραγία, πυρετό, κόπωση και σύγχυση ενώ παίρνετε Imatinib Actavis, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας. Αυτό μπορεί να είναι σημάδι βλάβης των αιμοφόρων αγγείων, γνωστό ως θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια (TMA).

Εάν κάποιο από αυτά έχει εφαρμογή σε σας, **ενημερώστε το γιατρό σας πριν πάρετε το Imatinib Actavis.**

Μπορεί να γίνετε πιο ευαίσθητοι στον ήλιο ενώ παίρνετε Imatinib Actavis. Είναι σημαντικό να καλύπτετε τις εκτεθειμένες στον ήλιο περιοχές του δέρματος και να χρησιμοποιείτε αντιηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας από τον ήλιο (SPF). Αυτές οι προφυλάξεις ισχύουν και για τα παιδιά.

**Κατά την αγωγή με Imatinib Actavis, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας** εάν σας παρουσιασθεί πολύ γρήγορη αύξηση βάρους. Το Imatinib Actavis μπορεί να προκαλέσει κατακράτηση υγρών από τον οργανισμό σας (σοβαρή κατακράτηση υγρών).

Ενώ παίρνετε Imatinib Actavis, ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί τακτικά για να ελέγξει εάν το φάρμακο δουλεύει. Θα κάνετε επίσης αιματολογικούς ελέγχους και θα ζυγίζεστε τακτικά.

## **Παιδιά και έφηβοι**

Το Imatinib Actavis είναι επίσης μια αγωγή για παιδιά με ΧΜΛ. Δεν υπάρχει εμπειρία στα παιδιά με ΧΜΛ ηλικίας κάτω των 2 ετών. Η εμπειρία σε παιδιά με ΟΛΛ θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας είναι περιορισμένη και πολύ περιορισμένη σε παιδιά με MDS/MPD, DFSP και HES/CEL.

Μερικά παιδιά και έφηβοι που λαμβάνουν Imatinib Actavis μπορεί να έχουν πιο αργή από τη φυσιολογική ανάπτυξη. Ο γιατρός θα παρακολουθεί την ανάπτυξη σε τακτικές επισκέψεις.

## **Άλλα φάρμακα και Imatinib Actavis**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή (όπως παρακεταμόλη) συμπεριλαμβανομένων φυτικών φαρμάκων (όπως Saint John's wort). Μερικά φάρμακα μπορεί να επηρεάσουν τη δράση του Imatinib Actavis όταν λαμβάνονται μαζί. Αυτά μπορεί να αυξήσουν ή να μειώσουν τη δράση του Imatinib Actavis είτε προκαλώντας αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες ή καθιστώντας το Imatinib Actavis λιγότερο αποτελεσματικό. Το Imatinib Actavis μπορεί να κάνει το ίδιο σε ορισμένα άλλα φάρμακα.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε φάρμακα τα οποία προλαμβάνουν τον σχηματισμό θρόμβων.

## **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

- Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, εικάζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Το Imatinib Actavis δεν συνιστάται στην εγκυμοσύνη, εκτός εάν είναι απόλυτα απαραίτητο, καθώς μπορεί να βλάψει το έμβρυο. Ο γιατρός θα συζητήσει μαζί σας τον πιθανούς κινδύνους της λήψης του Imatinib Actavis κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Σε γυναίκες που μπορεί να μείνουν έγκυες συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισυλληπτική αγωγή κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής και για 15 ημέρες μετά τη διακοπή της αγωγής.
- Μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της αγωγής με Imatinib Actavis και για 15 ημέρες μετά τη διακοπή της αγωγής, καθώς μπορεί να βλάψει το μωρό σας.
- Ασθενείς οι οποίοι ανησυχούν για την γονιμότητα τους ενώ είναι σε θεραπεία με Imatinib Actavis πρέπει να συμβουλευθούν τον γιατρό τους.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Μπορεί να νιώσετε ζάλη ή να παρουσιάσετε θολή όραση κατά τη λήψη αυτού του φαρμάκου. Εάν συμβεί αυτό, μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανές μέχρι να νιώσετε ξανά καλά.

## **Το Imatinib Actavis περιέχει λεκιθίνη (σόγιας)**

Εάν είστε αλλεργικοί στα φυστίκια ή στη σόγια, μην χρησιμοποιείτε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **Το Imatinib Actavis περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## **3. Πώς να πάρετε το Imatinib Actavis**

Ο γιατρός σας έχει συνταγογραφήσει το Imatinib Actavis γιατί υποφέρετε από μια σοβαρή κατάσταση. Το Imatinib Actavis μπορεί να σας βοηθήσει να αντιμετωπίσετε αυτή την κατάσταση.

Ωστόσο, πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Είναι σημαντικό να το κάνετε αυτό για όσο καιρό σας πει ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Μην σταματήσετε να παίρνετε το Imatinib Actavis εκτός αν σας πει ο γιατρός σας. Εάν δεν μπορείτε να πάρετε το φάρμακο όπως σας το έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός σας ή αν αισθάνεστε ότι δεν το χρειάζεστε πια, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

### **Πόσο Imatinib Actavis να πάρετε**

#### **Χρήση σε ενήλικες**

Ο γιατρός σας θα σας πει ακριβώς πόσα δισκία Imatinib Actavis πρέπει να πάρετε.

#### **- Εάν κάνετε αγωγή για ΧΜΛ:**

Η συνήθης δόση έναρξης είναι **600 mg** που πρέπει να ληφθούν ως ένα δισκίο των 400 mg σύν 2 δισκία των 100 mg **μία φορά** την ημέρα.

Ο γιατρός σας μπορεί να συνταγογραφήσει μια υψηλότερη ή χαμηλότερη δόση ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεσθε στη θεραπεία.

Εάν η ημερήσια δόση σας είναι 800 mg (2 δισκία), θα πρέπει να πάρετε 1 δισκίο το πρωί και 1 δισκίο το βράδυ.

#### **- Εάν λαμβάνετε αγωγή για Ph+ΟΛΛ:**

Η δόση έναρξης είναι 600 mg που λαμβάνονται ως ένα δισκίο των 400 mg και 2 δισκία των 100 mg **μία φορά** την ημέρα.

#### **- Εάν λαμβάνετε αγωγή για MDS/MPD:**

Η δόση έναρξης είναι 400 mg που λαμβάνονται ως ένα δισκίο **μία φορά** την ημέρα.

#### **- Αν λαμβάνετε αγωγή για HES/CEL:**

Η δόση έναρξης είναι 100 mg που λαμβάνονται ως ένα δισκίο των 100 mg **μία φορά** την ημέρα. Ο γιατρός μπορεί ν' αποφασίσει ν' αυξήσει τη δόση στα 400 mg, που λαμβάνονται ως ένα δισκίο των 400 mg **μία φορά** την ημέρα, ανάλογα με το πώς ανταποκρίνεσθε στη θεραπεία.

#### **- Αν λαμβάνετε αγωγή για DFSP:**

Η δόση είναι 800 mg την ημέρα (2 δισκία), που λαμβάνονται ως ένα δισκίο το πρωί και ένα δεύτερο δισκίο το βράδυ.

#### **Χρήση σε παιδιά και εφήβους**

Ο γιατρός θα σας πει πόσα δισκία Imatinib Actavis πρέπει να χορηγηθούν στο παιδί σας. Η ποσότητα του Imatinib Actavis που χορηγείται εξαρτάται από την κατάσταση του παιδιού σας, το βάρος και ύψος του σώματος.

Η συνολική ημερήσια δόση στα παιδιά δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 800 mg με ΧΜΛ και τα 600 mg με Ph+ΟΛΛ. Η αγωγή μπορεί να δοθεί στο παιδί σας είτε ως μια εφ'άπαξ δόση ή εναλλακτικά η ημερήσια δόση μπορεί να μοιραστεί σε δύο χορηγήσεις (μισή το πρωί και μισή το βράδυ).

#### **Πότε και πώς θα παίρνετε το Imatinib Actavis**

**- Πάρτε το Imatinib Actavis με το γεύμα.** Αυτό θα σας προστατέψει από προβλήματα στο στομάχι όταν παίρνετε Imatinib Actavis.

**- Καταπιείτε τα δισκία ολόκληρα μ'ένα μεγάλο ποτήρι νερό.**

Η εγκοπή δεν προορίζεται για τη θραύση του δισκίου.

Εάν δεν μπορείτε να καταπιείτε τα δισκία, μπορείτε να τα διαλύσετε σε ένα ποτήρι μεταλλικό ή επιτραπέζιο νερό ή χυμό μήλου:

- Χρησιμοποιήστε περίπου 200 ml για κάθε δισκίο των 400 mg.

- Ανακατέψτε με ένα κουτάλι μέχρις ότου τα δισκία να διαλυθούν πλήρως στο νερό.

- Εφόσον το δισκίο έχει διαλυθεί, πιείτε ολόκληρο το περιεχόμενο του ποτηριού αμέσως. Ίχνη των διαλυόμενων δισκίων μπορεί να έχουν μείνει στο ποτήρι.

### **Για πόσο διάστημα θα παίρνετε το Imatinib Actavis**

Συνεχίστε να παίρνετε το Imatinib Actavis κάθε μέρα για όσο διάστημα σας πει ο γιατρός σας.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Imatinib Actavis από την κανονική**

Εάν τυχαία πήρατε πολλά δισκία, ενημερώστε **αμέσως** το γιατρό σας. Πιθανόν να απαιτηθεί ιατρική βοήθεια. Πάρτε μαζί σας τη συσκευασία του φαρμακευτικού προϊόντος.

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Imatinib Actavis**

- Εάν ξεχάσατε μια δόση, πάρτε την αμέσως μόλις το θυμηθείτε. Ωστόσο εάν πλησιάζει η ώρα για την επόμενη δόση, παραλείψετε τη δόση που ξεχάσατε.
- Κατόπιν συνεχίστε το κανονικό σας πρόγραμμα.
- Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Αυτές είναι συνήθως ήπιες έως μέτριες.

**Μερικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές. Ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα πιο κάτω:**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα) **ή συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- Ταχεία πρόσληψη βάρους. Το Imatinib Actavis μπορεί να προκαλέσει στον οργανισμό σας κατακράτηση νερού (σοβαρή κατακράτηση υγρών).
- Συμπτώματα λοίμωξης όπως πυρετό, δυνατά ρίγη, πονόλαιμο ή έλκη στο στόμα. Το Imatinib Actavis μπορεί να μειώσει τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, έτσι μπορεί να παρουσιάσετε λοιμώξεις πιο εύκολα.
- Απροσδόκητη αιμορραγία ή μώλωπας (όταν δεν έχετε τραυματιστεί).

**Όχι συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα) **ή σπάνιες** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 1.000 άτομα):

- Πόνος στο στήθος, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός (συμπτώματα καρδιακών προβλημάτων).
- Βήχας, δυσκολία στην αναπνοή, ή πόνος κατά την αναπνοή (συμπτώματα προβλημάτων στους πνεύμονες).
- Αίσθημα ελαφράς ζάλης, ζάλης ή τάσης για λιποθυμία (συμπτώματα χαμηλής αρτηριακής πίεσης).
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), με απώλεια όρεξης, σκουρόχρωμα ούρα, κίτρινη επιδερμίδα ή μάτια (συμπτώματα ηπατικών προβλημάτων).
- Εξάνθημα, κοκκίνισμα του δέρματος με φυσαλίδες στα χείλη, τα μάτια, το δέρμα ή το στόμα, ξεφλούδισμα του δέρματος, πυρετός, ανυψωμένα κόκκινα ή μοβ σημεία του δέρματος, κνησμός, αίσθημα καύσου, φλυκταινώδες εξάνθημα (συμπτώματα προβλημάτων του δέρματος).
- Σοβαρός πόνος στην κοιλιά, αίμα στον έμετο, στα κόπρανα ή στα ούρα ή μαύρα κόπρανα (συμπτώματα γαστρεντερικών διαταραχών).
- Έντονα μειωμένη παραγωγή ούρων, αίσθημα δίψας (συμπτώματα νεφρικών προβλημάτων).
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία) με διάρροια και εμετό, πόνος στην κοιλιά ή πυρετός (συμπτώματα προβλημάτων του εντέρου).
- Έντονος πονοκέφαλος, αδυναμία ή παράλυση των άκρων ή του προσώπου, αδυναμία ομιλίας, ξαφνική απώλεια αισθήσεων (συμπτώματα προβλημάτων του νευρικού συστήματος όπως αιμορραγία ή οίδημα στο κρανίο/εγκέφαλο).
- Ωχρότητα, αίσθημα κόπωσης, και δυσκολίας στην αναπνοή και σκουρόχρωμα ούρα (συμπτώματα

- χαμηλών επιπέδων ερυθροκυττάρων).
- Οφθαλμικός πόνος ή επιδείνωση της όρασης, αιμορραγία στα μάτια.
- Πόνος στα ισχία ή δυσκολία στο περπάτημα.
- Μούδιασμα ή κρύα δάκτυλα χεριών και ποδιών (συμπτώματα του συνδρόμου Raynaud).
- Αναπάντεχο οίδημα και κοκκίνισμα της επιδερμίδας (συμπτώματα μιας δερματικής λοίμωξης που ονομάζεται κυτταρίτιδα).
- Δυσκολία κατά την ακοή.
- Μυϊκή αδυναμία και σπασμοί με ένα μη φυσιολογικό καρδιακό ρυθμό (συμπτώματα αλλαγών στη ποσότητα καλίου στο αίμα σας).
- Μελάνιασμα.
- Στομαχόπονος με αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία).
- Μυϊκοί σπασμοί με πυρετό, ερυθρά-καφέ ούρα, άλγος ή αδυναμία στους μύς σας (σύμπτωμα μυϊκών προβλημάτων).
- Πνευλικό άλγος μερικές φορές με ναυτία και έμετο, με απρόσμενη αιμορραγία του κόλπου, αίσθημα ζάλης ή λιποθυμίας λόγω μειωμένης αρτηριακής πίεσης (συμπτώματα προβλημάτων των ωοθηκών ή της μήτρας).
- Ναυτία, δύσπνοια, καρδιακή αρρυθμία, θόλωση των ούρων, κόπωση ή/και δυσφορία στις αρθρώσεις που συνδέεται με μη φυσιολογικά αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων (π.χ. υψηλά επίπεδα καλίου, ουρικού οξέως και ασβεστίου και χαμηλά επίπεδα φωσφόρου στο αίμα).
- Θρόμβοι αίματος σε μικρά αιμοφόρα αγγεία (θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια).

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Συνδυασμός διαδεδομένου σοβαρού εξανθήματος, αδιαθεσίας, πυρετού, υψηλών επιπέδων συγκεκριμένων λευκών αιμοσφαιρίων ή κίτρινης χρώσης του δέρματος ή των οφθαλμών (σημεία ίκτερου) με δύσπνοια, άλγος στο στήθος/ αδιαθεσία, σοβαρά μειωμένη αποβολή ούρων και δίψα κτλ. (σημεία μιας αλλεργικής αντίδρασης σχετικής με την θεραπεία).
- Επανεμφάνιση (επανενεργοποίηση) της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β όταν είχατε ηπατίτιδα Β στο παρελθόν (μια ηπατική λοίμωξη).

Εάν παρουσιάσετε κάποιο από τα πιο πάνω, **ενημερώστε το γιατρό σας αμέσως**.

**Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν:**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- Πονοκέφαλος ή αίσθημα κόπωσης.
- Αίσθημα αδιαθεσίας (ναυτία), αδιαθεσία (έμετος), διάρροια ή δυσπεψία.
- Εξάνθημα.
- Μυϊκές κράμπες ή πόνος στις αρθρώσεις, τους μύς ή τα οστά, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με imatinib ή μετά τη διακοπή της λήψης του imatinib.
- Οίδημα όπως γύρω από τους αστραγάλους σας ή πρησμένα μάτια.
- Αύξηση βάρους.

Εάν παρουσιάσετε κάποιο από αυτά σε σοβαρό βαθμό, **ενημερώστε το γιατρό σας**.

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- Ανορεξία, μείωση βάρους ή διαταραγμένη αίσθηση της γεύσης
- Αίσθημα ζάλης ή αδυναμίας.
- Δυσκολία στο να κοιμηθείτε (αϋπνία)
- Έκκριμα από τους οφθαλμούς με κνησμό, κοκκίνισμα και οίδημα (επιπεφυκίτιδα), υγρά μάτια ή θαμπή όραση.
- Αιμορραγία από τη μύτη.
- Πόνος ή οίδημα στην κοιλιά σας, μετεωρισμός, καύσος ή δυσκοιλιότητα.
- Κνησμός.
- Ασυνήθης απώλεια ή λέπτυνση μαλλιών.
- Μούδιασμα στα χέρια ή πόδια (συμπτώματα του συνδρόμου Raynaud).
- Στοματικό έλκος.
- Πόνος στις αρθρώσεις με οίδημα.

- Ξηροστομία, ξηροδερμία ή ξηροφθαλμία.
- Μειωμένη ή αυξημένη ευαισθησία δέρματος.
- Εξάψεις, ρίγη ή νυχτερινές εφιδρώσεις.
- Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Εάν παρουσιάζετε κάποιο από αυτά σε σοβαρό βαθμό, **ενημερώστε το γιατρό σας.**

**Μη γνωστές** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα):

- Κοκκίνισμα και/ή οίδημα στις παλάμες των χεριών ή τις πατούσες των ποδιών το οποίο μπορεί να συνοδεύεται από αίσθημα γαργαλίσματος ή πόνο με αίσθηση καύσου.
- Επώδυνες και/ή φλυκταινώδεις δερματικές βλάβες.
- Επιβράδυνση της ανάπτυξης σε παιδιά και έφηβους.

Εάν παρουσιάζετε κάποιο από αυτά σε σοβαρό βαθμό, **ενημερώστε το γιατρό σας.**

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο **Παράρτημα V**. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Imatinib Actavis**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί. Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μη χρησιμοποιείτε καμία συσκευασία εάν είναι κατεστραμμένη ή εμφανίζει ορατά σημεία αλλοίωσης.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Imatinib Actavis**

- Η δραστική ουσία είναι imatinib (ως mesilate). Κάθε δισκίο περιέχει 400 mg imatinib (ως mesilate).
- Τα άλλα συστατικά είναι: μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, κοποβιδόνη, κροσποβιδόνη, στεατυλοφουμαρικό νάτριο, πυρίτιο (υδρόφοβο κολλοειδές και άνυδρο κολλοειδές), πολυβινυλαλκοόλη μερικώς υδρολυμένη, τάλκης, κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172), διοξείδιο του τιτανίου (E 171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E 172), λεκθίνη (σόγιας) (E322), κόμμι ξανθάνης (E415).

### **Εμφάνιση του Imatinib Actavis και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Οβάλ σχήματος, αμφίκυρτο σκούρο κίτρινο έως καφέ επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, που φέρει τυπωμένο το λογότυπο της εταιρείας στη μία πλευρά και την ένδειξη «37» καθώς και εγκοπή στην άλλη πλευρά.

### **Συσκευασίες:**

Τα δισκία διατίθενται σε συσκευασίες κυψελών αλουμινίου των 10, 30, 60 ή 90 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.



**Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας**

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

**Παραγωγός**

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Česká republika**

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

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Accord Healthcare Ireland Ltd.  
Ireland  
Tel: +353 214619040

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ