

BLOFRA

FRAPHARMA

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

ANNEXE je

RÉSUMÉ DE PRODUIT CARACTÉRISTIQUES

1. NOM DE LE MÉDICINAL PRODUIT

BLOFRA 100 mg dur gélules

2. QUALITATIF ET QUANTITATIF COMPOSITION

Chaque capsule contient 100 mg imatinib

(comme mésilate). Pour la liste complète

des excipients, voir rubrique 6.1.

3. PHARMACEUTIQUE FORMULAIRE

Dur capsule Blanc à jaune poudre dans un orange à grisâtre-orange opaque capsule, marqué « NVR SI ».

4. CLINIQUE PARTICULIERS**4.1 Thérapeutique les indications**

BLOFRA est indiqué pour le traitement de

- adulte et pédiatrique les patients avec nouvellement diagnostiqué crême

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

Philadelphia chromosome (bcr-abl) leucémie myéloïde chronique (LMC) positive (Ph+) pour laquelle la greffe de moelle osseuse n'est pas considérée comme la première intention de traitement.

- adulte et pédiatrique les patients avec PH+ LMC dans chronique phase après échec de traitement par interféron alpha, ou en phase accélérée ou crise blastique.
- adulte et pédiatrique les patients avec nouvellement diagnostiqué crême Philadelphia chromosome positif leucémie lymphoblastique aiguë (LAL Ph+) intégrée à la chimiothérapie.
- adulte les patients avec rechuté ou réfractaire PH+ TOUS comme en monothérapie.
- adulte les patients avec myélodysplasique/myéloprolifératif maladies (MDS/MPD) associé avec des réarrangements génétiques du récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR).
- adulte les patients avec avancé hyperéosinophile syndrome (IL EST) et/ou chronique leucémie à éosinophiles (CEL) avec réarrangement FIP1L1-PDGFR □ .

Le effet de BLOFRA sur le résultat de os moelle transplantation a pas a été déterminé. BLOFRA est indiqué pour

- le traitement de adulte les patients avec Trousse (CD 117) positif non résécable et/ou métastatique malin gastro-intestinal stromal tumeurs (ESSENTIEL).
- le adjuvant traitement de adulte les patients OMS sont à significatif risque de rechute suivant résection du GIST positif au kit (CD117). Les patients présentant un risque de récidence faible ou très faible ne doivent pas recevoir de traitement adjuvant.
- le traitement de adulte les patients avec dermatofibrosarcome non résécable protubérants (DFSP) et les patients adultes atteints de DFSP

récurrent et/ou métastatique qui ne sont pas éligibles à la chirurgie.

Chez les patients adultes et pédiatriques, l'efficacité de BLOFRA repose sur des critères hématologiques et cytogénétiques globaux. réponse les taux et sans progression survie dans LMC, sur hématologique et taux de réponse cytogénétique dans LAL Ph+, MDS/MPD, sur les taux de réponse hématologique dans HES/CEL et sur objectif réponse les taux dans adulte les patients avec non résécable et/ou métastatique ESSENTIEL et DFSP et sur la survie sans récurrence dans les GIST adjuvants. L'expérience avec BLOFRA chez les patients atteints de SMD/MPD associés à des réarrangements du gène PDGFR est très limitée (voir rubrique 5.1). À l'exception de la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, il n'existe aucun essai contrôlé démontrant un bénéfice clinique ou une survie accrue pour ces maladies.

Posologie et méthode de administration

Thérapie devrait être initié par un médecin expérimenté dans le traitement des malades avec des hémopathies malignes et des sarcomes malins, le cas échéant.

La dose prescrite doit être administrée par voie orale avec un repas et un grand verre d'eau pour minimiser le risque d'irritations gastro-intestinales. Des doses de 400 mg ou 600 mg doivent être administrées une fois par jour, tandis qu'une dose quotidienne de 800 mg doit être administrée sous forme de 400 mg deux fois par jour, le matin et le soir. Pour les patients (enfants) incapables d'avaler les gélules, leur contenu peut être dilué dans un verre. de soit eau plate

ou pomme jus. Depuis études dans animaux avoir montré reproducteur toxicité, et que le risque potentiel pour le fœtus humain est inconnu, il convient de conseiller aux femmes en âge de procréer qui ouvrent des gélules de manipuler le contenu avec prudence et d'éviter tout contact avec la peau ou les yeux. inhalation (voir rubrique 4.6). Les mains doivent être lavées immédiatement après avoir manipulé des capsules ouvertes.

Posologie pour LMC dans adulte les patients

Le recommandé dosage de BLOFRA est 400 mg/jour pour patients adultes dans chronique phase LMC. La LMC en phase chronique est définie lorsque tous les critères suivants sont remplis : blastes < 15 % dans le sang et la moelle osseuse, basophiles du sang périphérique < 20 %, plaquettes > 100×10^9 /l.

Le recommandé dosage de BLOFRA est 600 mg/jour pour adulte les patients dans accéléré phase. La phase accélérée est définie par la présence de l'un des éléments suivants : blastes $\geq$ 15 % mais < 30 % dans le sang ou la moelle osseuse, blastes plus promyélocytes $\geq$ 30 % dans le sang ou la moelle osseuse (fournissant < 30 % de blastes), basophiles du sang périphérique $\geq$ 20 %, plaquettes < 100×10^9 /l sans rapport avec le traitement.

Le recommandé dose de BLOFRA est 600 mg/jour pour adulte les patients dans explosion crise. Explosion crise est définie comme des blastes $\geq$ 30 % dans le sang ou la moelle osseuse ou une maladie extramédullaire autre que l'hépatosplénomégalie.

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

Traitement durée: Dans clinique essais, traitement avec BLOFRA était a continué jusqu'à maladie progression. L'effet de l'arrêt du traitement après l'obtention d'une réponse cytogénétique complète n'a pas été étudié.

La dose augmente de 400 mg à 600 mg ou 800 mg chez les patients atteints d'une maladie en phase chronique, ou de 600 mg mg à un maximum de 800 mg (donné comme 400 mg deux fois tous les jours) dans les patients avec accéléré phase ou une crise blastique peut être envisagée en l'absence d'effets indésirables graves du médicament et de neutropénie ou thrombocytopénie grave non liée à la leucémie dans les circonstances suivantes : progression de la maladie (à tout moment) ; échec d'obtention d'une réponse hématologique satisfaisante après au moins

3 mois de traitement ; échec d'obtention d'une réponse cytogénétique après 12 mois de traitement ; ou perte d'une réponse hématologique et/ou cytogénétique précédemment obtenue. Les patients doivent être surveillés de près suivant dose escalade donné le potentiel pour un augmenté incidence de effets indésirables à des doses plus élevées.

Posologie pour LMC dans enfants

Dosage pour enfants devrait être sur le base de corps surface zone (mg/m^2). Le dose de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ quotidiennement est recommandé pour les enfants atteints de LMC en phase chronique et en phase avancée (ne pas dépasser la dose totale de 800 mg). Le traitement peut être administré comme une dose une fois par jour ou alternativement la dose quotidienne peut être divisé en deux administrations – une le matin et une le soir. La recommandation

posologique est actuellement basé sur un Petit nombre de patients pédiatriques (voir sections 5.1 et 5.2). Il n'existe aucune expérience concernant le traitement des enfants de moins de 2 ans.

Dose augmente à partir de 340 mg/ m^2 tous les jours à 570 mg/ m^2 tous les jours (ne pas dépasser le total dose de 800 mg) peut être envisagé chez les enfants en l'absence d'effets indésirables graves du médicament et de neutropénie ou thrombocytopénie sévère non liée à la leucémie dans les circonstances suivantes : progression de la maladie (à tout moment) ; échec d'obtention d'une réponse hématologique satisfaisante après au moins 3 mois de traitement ; échec à atteindre un cytogénétique réponse après 12 mois de traitement; ou perte de un précédemment obtenu une réponse hématologique et/ou cytogénétique. Les patients doivent être étroitement surveillés après une augmentation de la dose, étant donné le risque d'une incidence accrue d'effets indésirables à des doses plus élevées.

Posologie pour PH+ TOUS dans adulte les patients

La dose recommandée de BLOFRA est de 600 mg/jour pour les patients adultes atteints de LAL Ph+. Experts en hématologie dans le gestion de ce maladie devrait superviser le thérapie tout au long de tous étapes de soins.

Schéma de traitement : Sur la base des données existantes, BLOFRA s'est révélé efficace et sûr lorsqu'il est administré à la dose de 600 mg/jour en association avec une chimiothérapie dans la phase d'induction, la consolidation et entretien étapes de chimiothérapie (voir section 5.1) pour adulte les patients

avec nouvellement diagnostiqué PH+ TOUS. Le durée de BLOFRA thérapie peut varier avec le traitement programme sélectionnés, mais des expositions généralement plus longues au BLOFRA ont donné de meilleurs résultats.

Pour adulte les patients avec rechuté ou réfractaire Ph+TOUS BLOFRA monothérapie à 600mg/jour est sûr, efficace et peut être administré jusqu'à ce que la maladie progresse.

Posologie pour PH+ TOUS dans enfants

Dosage pour enfants devrait être sur le base de corps surface surface (mg/m^2). Le dose de $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ une prise quotidienne est recommandée pour les enfants atteints de LAL Ph+ (sans dépasser la dose totale de 600 mg).

Posologie pour MDS/MPD

Le recommandé dose de BLOFRA est 400 mg/jour pour adulte les patients avec MDS/MPD.

Durée du traitement : Dans le seul essai clinique réalisé jusqu'à présent, le traitement par BLOFRA a été poursuivi jusqu'à maladie progression (voir section 5.1). Au temps de analyse, le la durée médiane du traitement était de 47 mois (24 jours - 60 mois).

Posologie pour HES/CEL

Le recommandé dose de BLOFRA est 100 mg/jour pour adulte les patients avec HES/CEL.

Dose augmenter depuis 100 mg à 400 mg peut être considéré dans le absence de négatif médicament réactions si les évaluations démontrent une réponse insuffisante au traitement.

Traitement devrait être a continué comme long comme le

patient continue à avantage. Posologie pour le GIST

Le recommandé dose de BLOFRA est 400 mg/jour pour adulte les patients avec non résécable et/ou GIST malin métastatique.

Limité données exister sur le effet de la dose augmente depuis 400 mg à 600 mg ou 800 mg dans les patients progressent à la dose la plus faible (voir rubrique 5.1).

Durée du traitement : Dans les essais cliniques menés chez des patients atteints de GIST, le traitement par BLOFRA a été poursuivi jusqu'à la maladie progression. À le temps de analyse, le traitement durée était un médian de 7 mois (7 jours à 13 mois). L'effet de l'arrêt du traitement après avoir obtenu une réponse n'a pas été étudié.

Le recommandé dose de BLOFRA est 400 mg/jour pour le adjuvant traitement de adulte les patients après résection du GIST. La durée optimale du traitement n'est pas encore établie. La durée du traitement dans l'essai clinique soutenant cette indication était de 36 mois (voir rubrique 5.1).

Posologie pour DFSP

Le recommandé dose de BLOFRA est 800 mg/jour pour adulte

les patients avec DFSP. Ajustement de la dose en cas d'effets

indésirables*Non hématologique négatif réactions*

Si un grave non hématologique négatif réaction développe avec BLOFRA utiliser, traitement doit être retenu jusqu'à ce que l'événement soit résolu. Par la suite, le traitement peut être repris selon les besoins en fonction de la gravité initiale de l'événement.

Si élévations dans bilirubine > 3 X institutionnel supérieur limite de normale (IULN) ou dans foie transaminases

> 5 X IULN se produire, BLOFRA devrait être retenu jusqu'à la bilirubine les niveaux avoir revenu à < 1,5 X IULN et transaminases les niveaux à < 2,5 X IULN.

Traitement avec BLOFRA peut alors être a continué à un réduit dose quotidienne. Chez l'adulte, la dose doit être réduite de 400 à 300 mg ou de 600 à 400 mg, ou de 800 mg à 600 mg, et dans enfants à partir de 340 à 260 mg/m²/jour.

Hématologique négatif réactions

Dose réduction ou traitement interruption pour grave neutropénie et thrombocytopénie sont recommandés comme indiqué dans le tableau ci-

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

dessous.

Dose ajustements pour neutropénie et thrombocytopénie :

HES/CEL (départ dose 100 mg)	ANC < 1.0×10^9 /l et/ou plaquettes < 50×10^9 /l	1. Arrêt BLOFRA jusqu'à ANC $\geq 1,5 \times 10^9$ /l et plaquettes $\geq 75 \times 10^9$ /l. 2. CV traitement avec BLOFRA à dose précédente (c'est-à-dire avant un effet indésirable grave).
LMC en phase chronique, SMD/MPD et GIST (départ dose 400 mg) HES/CEL (à dose 400 mg)	ANC < 1.0×10^9 /l et/ou plaquettes < 50×10^9 /l	1. Arrêt BLOFRA jusqu'à ANC $\geq 1,5 \times 10^9$ /l et plaquettes $\geq 75 \times 10^9$ /l. 2. CV traitement avec BLOFRA à dose précédente (c'est-à-dire avant un effet indésirable grave). 3. Dans le événement de récurrence de ANC < 1.0×10^9 /l et/ou plaquettes < 50×10^9 /l, répétez l'étape 1 et reprenez BLOFRA à réduit dose de 300 mg.
Pédiatrique chronique phase LMC (à dose 340 mg/m^2)	ANC < 1.0×10^9 /l et/ou plaquettes < 50×10^9 /l	1. Arrêt BLOFRA jusqu'à ANC $\geq 1,5 \times 10^9$ /l et plaquettes $\geq 75 \times 10^9$ /l. 2. CV traitement avec BLOFRA à dose précédente (c'est-à-dire

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

		avant un effet indésirable grave). 3. Dans le événement de récurrence de ANC $< 1.0 \times 10^9 / l$ et/ou plaquettes $< 50 \times 10^9 / l$, répéter étape 1 et CV BLOFRA à dose réduite de 260 mg/m^2.
Accélééré phase LMC et crise blastique et LAL Ph+ (dose initiale 600 mg)	une CPN $< 0,5 \times 10^9 / l$ et/ou plaquettes $< \text{dix} \times 10^9 / l$	1. Vérifiez si la cytopénie est liée à la leucémie (moelle aspirer ou biopsie). 2. Si cytopénie est sans rapport à leucémie, réduire la dose de BLOFRA à 400 mg. 3. Si cytopénie persiste pour 2 semaines, réduire encore à 300 mg. 4. Si la cytopénie persiste pendant 4 semaines et est toujours sans rapport à leucémie, arrêt BLOFRA jusqu'à ANC $\geq 1 \times 10^9 / l$ et plaquettes $\geq 20 \times 10^9 / l$, alors CV traitement à 300 mg.

Pédiatrique phase accélérée LMC et crise blastique (dose initiale 340 mg/m²)	une CPN < 0,5 x 10⁹ /l et/ou plaquettes < dix X 10⁹ /l	1. Vérifiez si la cytopénie est liée à la leucémie (moelle aspirer ou biopsie). 2. Si cytopénie est sans rapport à leucémie, réduire la dose de BLOFRA à 260 mg/m². 3. Si cytopénie persiste pour 2 semaines, réduire encore à 200 mg/m². 4. Si la cytopénie persiste pendant 4 semaines et est toujours sans rapport à leucémie, arrêt BLOFRA jusqu'à ANC $\geq 1 \times 10^9$ /l et plaquettes $\geq 20 \times 10^9$ /l, alors CV traitement à 200 mg/m².
DFSP (à dose 800 mg)	ANC < 1.0 X 10⁹ /l et/ou plaquettes < 50 X 10⁹ /l	1. Arrêt BLOFRA jusqu'à ANC $\geq 1,5 \times 10^9$ /l et plaquettes $\geq 75 \times 10^9$ /l. 2. CV traitement avec BLOFRA à 600 mg. 3. Dans le événement de récurrence de ANC < 1.0 X 10⁹ /l et/ou plaquettes < 50 X 10⁹ /l, répétez l'étape 1 et reprenez BLOFRA à

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

		réduit dose de 400 mg.
ANC = absolu neutrophile compter un se produisant après à moins 1 mois de traitement		

Spécial populationsPédiatrique population

Là est Non expérience dans enfants avec LMC ci-dessous 2 années de âge et avec Ph+TOUS ci-dessous 1 année majeur (voir section 5.1). Il y a très expérience limitée chez les enfants atteints MDS/MPD, DFSP, GIST et HES/CEL.

Le sécurité et efficacité de imatinib dans enfants avec MDS/MPD, DFSP, ESSENTIEL et HES/CEL vieilli moins de 18 ans n'ont pas été établis dans les essais cliniques. Actuellement disponible Les données publiées sont résumées dans la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être faite.

Hépatique insuffisance

L'imatinib est principalement métabolisé par le foie. Patients présentant un dysfonctionnement hépatique léger, modéré ou sévère devrait être donné le le minimum recommandé dose de 400 mg tous les jours. Le dose peut être réduit s'il n'est pas toléré (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

Foie dysfonctionnement classification:

Foie dysfonctionnement	Foie fonction essais
Bénin	Total bilirubine : = 1,5 LSN AST : >ULN (peut être normale ou <ULN si total la bilirubine est >ULN)
Modéré	Total bilirubine : >1,5–3,0 LSN AST : toute
Grave	Total bilirubine : >3 à 10 LSN AST : toute

LSN = supérieur limite de normale

pour le établissement AST = aspartate
aminotransférase

Insuffisance rénale

Les patients présentant une insuffisance rénale ou dialysés doivent recevoir la dose minimale recommandée de 400 mg tous les jours comme départ dose. Cependant, dans ces les patients prudence est recommandé. Le dose peut reduire sinon toléré. Si tolérée, la dose peut être augmenté pour manque d'efficacité (voir sections 4.4 et 5.2).

Les personnes plus âgées

Imatinib pharmacocinétique n'ont pas été spécifiquement étudié en âge personnes. Non des différences pharmacocinétiques significatives liées à l'âge ont été observées chez des patients adultes dans des essais cliniques incluant sur 20% de les patients âge 65 et plus vieux. Non spécifique dose recommandation est nécessaire chez les personnes âgées.

4.2 Contre-indications

Hypersensibilité à le actif substance ou à n'importe lequel de le excipients répertoriés dans section 6.1.

4.3 Spécial avertissements et précautions pour utiliser

Lorsque BLOFRA est co-administré avec d'autres médicaments, il existe un risque d'interactions médicamenteuses. Des précautions doivent être prises lors de la prise de BLOFRA avec des inhibiteurs de protéase, des antifongiques azolés, certains macrolides (voir rubrique 4.5), des substrats du CYP3A4 avec une fenêtre thérapeutique étroite (par exemple cyclosporine, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfénadine, le bortézomib, le docétaxel, quinidine) ou warfarine et autre coumarine dérivés (voir paragraphe 4.5).

L'utilisation concomitante d'imatinib et de médicaments inducteurs du CYP3A4 (par exemple dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital ou *Hypericum perforatum*, également connu sous le nom de millepertuis) peut réduire considérablement l'exposition au BLOFRA, augmentant potentiellement le risque d'effets thérapeutiques. échec. Donc, concomitant utiliser de fort CYP3A4 inducteurs et imatinib devrait être évité (voir section 4.5).

Hypothyroïdie

Des cas cliniques d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des patients thyroïdectomiés sous lévothyroxine. remplacement pendant traitement avec BLOFRA (voir section 4.5). Les taux de thyroïdostimuline (TSH) doivent être étroitement surveillés chez ces patients.

Hépatotoxicité

Le métabolisme du BLOFRA est principalement hépatique et seulement 13 % de son excrétion se fait par les reins. Chez les patients avec hépatique dysfonctionnement (bénin, modéré ou grave), périphérique sang compte et foie enzymes doivent être étroitement surveillés (voir rubriques 4.2, 4.8 et 5.2). Il convient de noter que les patients atteints de GIST peuvent présenter des métastases hépatiques pouvant entraîner une insuffisance hépatique.

Cas de foie blessure, y compris hépatique échec et hépatique nécrose, avoir a été observé avec imatinib. Lorsque l'imatinib est associé à des schémas de chimiothérapie à haute dose, une augmentation des réactions hépatiques graves a été détectée. La fonction hépatique doit être étroitement surveillée dans les cas où l'imatinib est associé à des schémas de chimiothérapie également connus pour être associés à un dysfonctionnement hépatique (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Fluide rétention

Des cas de rétention hydrique sévère (épanchement pleural, œdème, œdème pulmonaire, ascite, œdème superficiel) ont été rapportés chez environ 2,5 % des patients atteints de LMC nouvellement diagnostiqués et prenant BLOFRA. Par conséquent, il est fortement recommandé que les patients soient pesé régulièrement. Une prise de poids rapide et inattendue doit être soigneusement étudiée et, si nécessaire, des soins de soutien et thérapeutiques appropriés. Des mesures devraient être entreprises. Dans les essais cliniques, il y avait une incidence accrue de ces événements chez les personnes âgées et celles ayant des antécédents de maladie cardiaque. Il convient donc d'être prudent chez les patients présentant un dysfonctionnement cardiaque.

Les patients avec maladie cardiaque

Les patients présentant une maladie cardiaque, des facteurs de risque d'insuffisance cardiaque ou des antécédents d'insuffisance rénale doivent être surveillés soigneusement, et n'importe quel patient avec symptômes cohérents avec cardiaque ou rénal doit être évalué et traité.

Chez les patients atteints du syndrome hyperéosinophile (SHE) avec infiltration occulte de cellules HES dans le myocarde, des cas isolés de choc cardiogénique/dysfonctionnement ventriculaire gauche ont été associés à une dégranulation des cellules mast sur le début de la thérapie imatinib. La condition

était signalé à être réversible avec l'administration de stéroïdes systémiques, des mesures de soutien circulatoire et suspendre temporairement l'imatinib. Étant donné que des événements indésirables cardiaques ont été peu fréquemment rapportés avec l'imatinib, une évaluation minutieuse du bénéfice/risque du traitement par l'imatinib doit être envisagée dans la population HES/CEL avant le début du traitement.

Les maladies myélodysplasiques/myéloprolifératives avec réarrangements du gène PDGFR pourraient être associées à des taux élevés d'éosinophiles. Évaluation par un cardiologue, réalisation d'un échocardiogramme et détermination de sérum troponine devrait donc être considéré chez les patients atteints de SHE/CEL, et chez les patients atteints de SMD/MPD associés à des taux d'éosinophiles élevés avant l'administration de l'imatinib. Si soit est anormal, suivi avec un cardiologie spécialiste et le prophylactique utiliser de systémique des stéroïdes (1 à 2 mg/kg) pendant une à deux semaines en concomitance avec l'imatinib doivent être envisagés au début du traitement.

Gastro-intestinal hémorragie

Dans l'étude menée chez des patients atteints de GIST non résécables et/ou métastatiques, tant gastro-intestinaux qu'intra-tumoraux. hémorragies étaient signalé (voir section 4.8). Basé sur le disponible données, Non Des facteurs prédisposants (par exemple, taille de la tumeur, localisation de la tumeur, troubles de la coagulation) ont été identifiés et exposent les patients atteints de GIST à un risque plus élevé de l'un ou l'autre type d'hémorragie. Étant donné que l'augmentation de la vascularisation et la propension aux

saignements font partie de la nature et de l'évolution clinique des GIST, des pratiques et procédures standard pour la surveillance et la prise en charge des hémorragies chez tous les patients doivent être appliquées.

De plus, l'ectasie vasculaire gastrique et antrale (GAVE), une cause rare d'hémorragie gastro-intestinale, a été signalé dans post-commercialisation expérience dans les patients avec LMC, TOUS et autre maladies (voir paragraphe 4.8). En cas de besoin, l'arrêt du traitement par BLOFRA peut être envisagé.

Tumeur lyse syndrome

En raison de la survenue possible d'un syndrome de lyse tumorale (TLS), correction d'une déshydratation cliniquement significative et traitement de haut urique acide les niveaux sont recommandé avant à initiation de BLOFRA (voir rubrique 4.8).

Hépatite B réactivation

Une réactivation de l'hépatite B chez des patients porteurs chroniques de ce virus est survenue après que ces patients reçu BCR-ABL tyrosine kinase inhibiteurs. Quelques cas abouti dans aigu hépatique échec ou une hépatite fulminante conduisant à une transplantation hépatique ou à une issue fatale.

Les patients doivent subir un test de dépistage du VHB avant de commencer le traitement par BLOFRA. Experts en maladies du foie et dans le traitement de hépatite B devrait être consulté avant traitement est initié dans les patients

dont la sérologie est positive pour l'hépatite B (y compris ceux dont la maladie est active) et les patients dont le test est positif pour l'infection par le VHB pendant le traitement. Les porteurs du VHB qui nécessitent un traitement par BLOFRA doivent être étroitement surveillés pour signes et symptômes de VHB infection tout au long de thérapie et pendant plusieurs mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.8).

Phototoxicité

Exposition à la lumière directe du soleil devrait être évitée ou minimisée en raison du risque de phototoxicité associé au traitement par imatinib. Les patients devraient être invités à utiliser des mesures telles que des vêtements de protection et un écran solaire avec un indice de protection solaire (FPS) élevé.

Thrombotique microangiopathie

Les inhibiteurs de la tyrosine kinase (ITK) BCR-ABL ont été associés à une microangiopathie thrombotique (MAT), y compris des cas individuels rapportés pour BLOFRA (voir section 4.8). Si des signes ou symptômes associés à la MAT surviennent chez un patient recevant BLOFRA, le traitement doit être interrompu et une évaluation approfondie de la MAT, y compris l'activité ADAMTS13 et la détermination des anticorps anti-ADAMTS13, devrait être complétée. Si l'activité ADAMTS13 est élevée en conjonction avec une faible activité d'ADAMTS13, le traitement par BLOFRA ne doit pas être repris.

Laboratoire essais

Une formule sanguine complète doit être effectuée régulièrement pendant le traitement par BLOFRA. Le traitement des patients atteints de LMC par BLOFRA a été associé à une neutropénie ou une thrombocytopénie. Cependant, la survenue de ces cytopénies est probablement liée au stade de la maladie traitée et elles ont été plus fréquent dans les patients avec accéléré phase LMC ou explosion crise comme par rapport à les patients avec une LMC en phase chronique. Le traitement par BLOFRA peut être interrompu ou la dose peut être réduite, comme recommandé dans la rubrique 4.2.

Foie fonction (les transaminases, la bilirubine, alcalin phosphatase) devrait être surveillé régulièrement chez les patients recevant BLOFRA.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, l'exposition plasmatique à l'imatinib semble être plus élevée que chez les patients ayant une fonction rénale normale, probablement en raison d'un taux plasmatique élevé de glycoprotéine alpha-acide (AGP), une protéine liant l'imatinib, chez ces patients. Les patients présentant une insuffisance rénale doivent être donné le le minimum départ dose. Les patients avec grave rénal déficience devrait être traité avec prudence. La dose peut être réduite si elle n'est pas tolérée (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Un traitement à long terme par l'imatinib peut être associé à une diminution cliniquement significative de la fonction rénale. La fonction rénale doit donc être évaluée avant le début du traitement par l'imatinib et étroitement surveillé pendant thérapie, avec particulier attention à ceux les patients exposant risque facteurs pour un dysfonctionnement rénal. Si dysfonctionnement rénal est observée, une prise en charge et un traitement appropriés doivent être prescrit conformément aux directives de traitement standard.

Pédiatrique population

Là avoir a été cas rapports de croissance retardement se produisant dans enfants et préadolescents recevoir de l'imatinib. Dans une étude observationnelle menée auprès de la population pédiatrique de la LMC, une diminution statistiquement significative (mais de pertinence clinique incertaine)

des scores médians d'écart type de taille après 12 et 24 mois de traitement a été rapportée dans deux petits sous-groupes, indépendamment du statut pubertaire ou du sexe.

Similaire résultats avoir a été observé dans un observationnel étude dans le TOUS pédiatrique population. Une surveillance étroite de la croissance chez les enfants sous traitement par imatinib est recommandée (voir rubrique 4.8).

4.4 Interaction avec autre médicinal des produits et autre formes de interaction

Actif substance que peut **augmenter** imatinib plasma concentration

Substances qui inhibent l'activité de l'isoenzyme CYP3A4 du cytochrome P450 (par exemple, inhibiteurs de protéase tels que l'indinavir, le lopinavir/ritonavir, le ritonavir, le saquinavir, le télaprévir, le nelfinavir, le bocéprévir ; antifongiques azolés y compris le kétoconazole, l'itraconazole, le posaconazole, le voriconazole; certain macrolides tels que l'érythromycine, la clarithromycine et la télithromycine) pourraient diminuer le métabolisme et augmenter les concentrations d'imatinib. Il y a eu une augmentation significative de l'exposition à l'imatinib (la $C_{\max}$ moyenne et l'ASC de l'imatinib ont augmenté de 26 % et 40 %, respectivement) chez des sujets sains lorsqu'il a été co-administré avec une dose unique de kétoconazole (un inhibiteur du CYP3A4). Des précautions doivent être prises lors de l'administration de BLOFRA avec des inhibiteurs de la famille du CYP3A4.

Actif substance que peut **diminuer** imatinib plasma concentration

Substances que sont inducteurs de CYP3A4 activité (par exemple la dexaméthasone, la phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, phénobarbital, fosphénytoïne, primidone ou *Hypericum perforatum*, également connu sous le nom de millepertuis) peuvent réduire considérablement l'exposition au BLOFRA, augmentant potentiellement le risque d'échec thérapeutique. Un prétraitement avec des doses multiples de rifampicine 600 mg suivi d'une dose unique de 400 mg de BLOFRA a entraîné une diminution de la C_{max} et $AUC_{(0-\infty)}$ d'au moins 54 % et 74 % des valeurs respectives sans traitement à la rifampicine. Des résultats similaires ont été observés chez des patients atteints

malin gliomes traité avec BLOFRA alors que prise inducteur d'enzymes antiépileptique drogues (EIAED) tels que la carbamazépine, l'oxcarbazépine et la phénytoïne. L'ASC plasmatique de l'imatinib a diminué de 73 % par rapport aux patients ne prenant pas d'EIAED. L'utilisation concomitante de rifampicine ou d'autres inducteurs puissants du CYP3A4 et d'imatinib doit être évitée.

Actif substance que peut avoir leur plasma concentration modifié par BLOFRA

L'imatinib augmente la C_{max} moyenne et l'ASC de la simvastatine (substrat du CYP3A4) respectivement 2 et 3,5 fois supérieures, indiquant une inhibition du CYP3A4 par l'imatinib. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de l'administration de BLOFRA avec des substrats du CYP3A4 ayant une fenêtre thérapeutique étroite (par exemple cyclosporine, pimozide, tacrolimus, sirolimus, ergotamine, diergotamine, fentanyl, alfentanil, terfénadine, bortézomib, docétaxel et quinidine). BLOFRA peut augmenter la concentration

plasmatique d'autres CYP3A4. métabolisé drogues (par exemple les triazolo-benzodiazépines, dihydropyridine calcium canal bloqueurs, certains inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, c'est-à-dire les statines, etc.).

En raison des risques accrus connus de saignements associés à l'utilisation d'imatinib (par exemple hémorragie), les patients OMS exiger anticoagulation devrait recevoir faible poids moléculaire ou l'héparine standard, à la place des dérivés de la coumarine comme la warfarine.

Dans vitro BLOFRA inhibe le cytochrome P450 isoenzyme CYP2D6 activité à concentration similaire à ceux qui affectent l'activité du CYP3A4. L'imatinib à la dose de 400 mg deux fois par jour a eu un effet inhibiteur sur le métabolisme du métoprolol médié par le CYP2D6, avec une Cmax du métoprolol et l'ASC étant augmentée d' environ 23 % (IC 90 % [1,16-1,30]). Des ajustements posologiques ne semblent pas nécessaires lorsque l'imatinib est co-administré avec des substrats du CYP2D6, mais la prudence est de mise pour les substrats du CYP2D6 ayant une fenêtre thérapeutique étroite tels que le métoprolol. Chez les patients traités par métoprolol, une surveillance clinique doit être envisagée.

In vitro , BLOFRA inhibe la O-glucuronidation du paracétamol avec une valeur Ki de 58,5 micromoles/l. Cette inhibition a pas a été observé *dans vivre* après le administration de BLOFRA 400 mg et paracétamol 1000 mg. Des doses plus élevées de BLOFRA et de paracétamol n'ont pas été étudiées.

Prudence devrait donc être exercé quand en utilisant haute doses de BLOFRA

et du paracétamol en concomitance.

Dans thyroïdectomie les patients recevoir la lévothyroxine, le plasma exposition à lévothyroxine peut être diminuée lorsque BLOFRA est co-administré (voir rubrique 4.4). La prudence est donc recommandée. Cependant, le mécanisme de l'interaction observée est actuellement inconnu.

Chez les patients atteints de LAL Ph+, il existe une expérience clinique de co-administration de BLOFRA avec une chimiothérapie (voir rubrique 5.1), mais les interactions médicamenteuses entre l'imatinib et les schémas de chimiothérapie ne sont pas bien caractérisées. Les événements indésirables de l'imatinib, à savoir hépatotoxicité, myélosuppression ou autres, peuvent augmenter et il a été signalé que concomitant utiliser avec L-asparaginase pourrait être associé avec hépatotoxicité accrue (voir rubrique 4.8). Par conséquent, l'utilisation combinée de BLOFRA nécessite des précautions particulières.

4.5 La fertilité, grossesse et lactation

Femmes de maternité potentiel

Femmes de maternité potentiel doit être informé à utiliser efficace contraception pendant traitement et pendant au moins 15 jours après l'arrêt du traitement par BLOFRA.

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de l'imatinib chez la femme

enceinte. Il y a eu des rapports post-commercialisation de spontané avortements et nourrisson congénital anomalies depuis femmes OMS avoir pris BLOFRA. Des études chez l'animal ont cependant montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3) et un risque potentiel de le fœtus est inconnu. BLOFRA devrait pas être utilisé pendant grossesse sauf si clairement nécessaire. Si il est utilisé pendant la grossesse, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement maternel

Il existe peu d'informations sur la distribution de l'imatinib dans le lait maternel. Etudes chez deux femmes allaitantes a dévoilé que les deux l'imatinib et son actif métabolite peut être distribué chez l'homme lait. Le ratio lait-plasma étudié chez un seul patient a été déterminé à 0,5 pour l'imatinib et à 0,9 pour le métabolite, suggérant plus grand distribution de le métabolite dans le lait. Considérant le concentration combinée d'imatinib et le métabolite et le maximum par jour lait admission par les nourrissons, le l'exposition totale devrait être faible (~ 10 % d'une dose thérapeutique). Cependant, étant donné que les effets d'une exposition à faible dose du nourrisson à l'imatinib sont inconnus, les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement et pendant au moins 15 jours après l'arrêt du traitement par BLOFRA.

La fertilité

Dans les études non cliniques, la fertilité des rats mâles et femelles n'a pas été affectée, bien que des effets sur les paramètres de reproduction aient été observés (voir rubrique 5.3). Études sur des patients recevant BLOFRA et son effet sur la fertilité et gamétogenèse avoir pas a été effectué. Les patients concerné à propos leur fertilité sous traitement par BLOFRA doivent consulter leur médecin.

4.6 Effets sur capacité à conduire et utiliser Machines

Les patients devraient être informés qu'ils peuvent expérimenter des effets indésirables tels que vertiges, vision floue ou somnolence pendant le traitement par imatinib. Par conséquent, la prudence est recommandée lorsque vous conduisez une voiture ou utilisez des machines.

4.7 Indésirables effets

Les patients avec des avancées étapes de tumeurs malignes peuvent avoir de nombreuses confondantes médicales conditions qui rendent la causalité de défavorables réactions difficile à évaluer en raison de la variété des symptômes liés à la maladie sous-jacente, à sa progression et à la co-administration de nombreux médicaments.

Dans les essais cliniques dans LMC, le médicament a été arrêté pour des effets indésirables liés à la drogue négatifs. Des réactions ont été observées chez 2,4 % des patients nouvellement diagnostiqués, 4 % des patients en phase chronique tardive après échec du traitement par interféron, 4 % des patients en phase accélérée après échec du traitement par interféron et 5 % des patients en crise blastique après échec du traitement par interféron. Dans le traitement des GIST, le médicament à l'étude a été arrêté en raison d'effets indésirables liés au médicament chez 4 % des patients.

Les effets indésirables étaient similaires dans toutes les indications, à deux exceptions près. Il y avait plus de myélosuppression observée chez les patients atteints de LMC que chez les patients atteints de GIST, ce qui est

probablement dû à la maladie sous-jacente. Dans l'étude dans les patients avec non résecable et/ou métastatique ESSENTIEL, 7 (5%) patients CTC expérimenté grade 3/4 GI saigne (3 patients), saignements intra-tumoraux (3 patients) ou les deux (1 patiente). GI Les sites tumoraux peuvent avoir été à l'origine des hémorragies gastro-intestinales (voir rubrique 4.4). Les hémorragies gastro-intestinales et tumorales peuvent être graves et parfois mortelles. Les effets indésirables liés au médicament les plus fréquemment rapportés (≥ 10 %) dans les deux contextes étaient légères nausées, vomissements, diarrhée, douleurs abdominales, fatigue, myalgie, muscle crampes et éruptions cutanées. Les œdèmes superficiels étaient fréquents dans toutes les études et étaient décrits principalement comme des œdèmes périorbitaires ou des membres inférieurs. Cependant, ces œdèmes étaient rarement sévères et peuvent être traités avec des diurétiques, d'autres mesures de soutien ou en réduisant la dose de BLOFRA.

Lorsque l'imatinib était associé à une chimiothérapie à haute dose chez des patients atteints de LAL Ph+, une toxicité hépatique transitoire dans le formulaire de transaminase élévation et hyperbilirubinémie étaient observés. Considérant Dans la base de données limitée sur l'innocuité, les événements indésirables rapportés jusqu'à présent chez les enfants sont cohérents avec le profil d'innocuité connu chez les patients adultes atteints de LAL Ph+. La base de données sur la sécurité des enfants atteints de Ph+ALL est très limitée, bien qu'aucun nouveau problème de sécurité n'ait été identifié.

Divers négatif réactions tel comme pleural effusion, ascite, pulmonaire œdème et rapide la prise de poids avec ou sans œdème superficiel peut être collectivement décrite comme une « rétention d'eau ». Ces réactions peuvent généralement être gérées en suspendant temporairement BLOFRA et en utilisant des diurétiques et d'autres mesures de soins de soutien appropriées. Cependant, certaines de ces réactions peuvent être graves, voire mettre la vie en danger, et plusieurs patients présentant une crise blastique sont décédés avec des antécédents cliniques complexes d'épanchement pleural, d'insuffisance cardiaque congestive et d'insuffisance rénale. Il n'y a pas eu de constatations particulières en matière de sécurité essais cliniques pédiatriques.

Négatif réactions

Négatif réactions signalé comme plus que un isolé cas sont énumérés ci-dessous, par système organe classe et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), commun ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), rare ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque fréquence regroupement, indésirable effets sont présenté dans commande de fréquence, le le plus fréquent en premier.

Négatif réactions et leur les fréquences sont signalé dans Tableau 1.

BLOFRA

FRAPHARMA

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

Tableau 1 tabulé résumé de négatif réactions

Infections et infestations	
<i>Rare:</i>	Herpès zona, herpès simplexe, rhinopharyngite, pneumonie ¹ , sinusite, cellulite, supérieur respiratoire tract infection, grippe, urinaire tract infection, gastro-entérite, sepsis
<i>Rare:</i>	Infection fongique
<i>Pas connu:</i>	Hépatite B réactivation*
Néoplasme bénin, malin et non spécifié (y compris kystes et polypes)	
<i>Rare:</i>	Tumeur lyse syndrome
<i>Pas connu:</i>	Tumeur hémorragie/tumeur nécrose*
Immunitaire troubles du système	
<i>Pas connu:</i>	Anaphylactique choc*
Sang et lymphatique troubles du système	
<i>Très commun:</i>	Neutropénie, thrombocytopénie, anémie
<i>Commun:</i>	Pancytopénie, fébrile neutropénie
<i>Rare:</i>	Thrombocytémie, lymphopénie, os moelle dépression, éosinophilie, lymphadénopathie
<i>Rare:</i>	Hémolytique anémie, thrombotique microangiopathie
Métabolisme et nutrition troubles	
<i>Commun:</i>	Anorexie
<i>Rare:</i>	Hypokaliémie, augmenté appétit, hypophosphatémie, diminué appétit, déshydratation, goutte, hyperuricémie, hypercalcémie, hyperglycémie, hyponatrémie
<i>Rare:</i>	Hyperkaliémie, hypomagnésémie
Psychiatrique troubles	
<i>Commun:</i>	Insomnie
<i>Rare:</i>	Dépression, libido diminué, anxiété
<i>Rare:</i>	Confusionnel Etat
Nerveux troubles du système	
<i>Très commun:</i>	Maux de tête ²
<i>Commun:</i>	Vertiges, paresthésies, goût perturbation, hypoesthésie
<i>Rare:</i>	Migraine, somnolence, syncope, périphérique neuropathie, mémoire déficience, sciatique, syndrome des jambes sans repos, tremblements, hémorragie cérébrale

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

<i>Rare:</i>	Augmenté intracrânien pression, convulsions, optique névrite
<i>Pas connu:</i>	Cérébral œdème*

Œil troubles

<i>Commun:</i>	Paupière œdème, larmolement augmenté, conjonctival hémorragie, conjonctivite, sécheresse oculaire, vision floue
<i>Rare:</i>	Œil irritation, œil douleur, orbital œdème, scléral hémorragie, rétinien hémorragie, blépharite, maculaire œdème
<i>Rare:</i>	Cataracte, glaucome, œdème papillaire
<i>Pas connu:</i>	Vitreux hémorragie*

Oreille et troubles du labyrinthe

<i>Rare:</i>	Vertige, acouphène, audience perte
--------------	------------------------------------

Troubles cardiaques

<i>Rare:</i>	Palpitations, tachycardie, cardiaque échec congestif ³ , pulmonaire œdème
<i>Rare:</i>	Arythmie, un procès fibrillation, cardiaque arrêter, myocardique infarctus, angine de poitrine, épanchement péricardique
<i>Pas connu:</i>	Péricardite*, cardiaque tamponnade*

Vasculaire troubles ⁴

<i>Commun:</i>	rinçage, hémorragie
<i>Rare:</i>	Hypertension, hématome, sous-dural hématome, périphérique froid, hypotension, phénomène de Raynaud
<i>Pas connu:</i>	Thrombose/embolie*

Respiratoire, thoracique et médiastinal troubles

<i>Commun:</i>	Dyspnée, épistaxis, toux
<i>Rare:</i>	Pleurale épanchement ⁵ , pharyngolaryngé douleur, pharyngite
<i>Rare:</i>	Pleuritique douleur, pulmonaire fibrose, pulmonaire hypertension, hémorragie pulmonaire
<i>Pas connu:</i>	Aigu respiratoire échec ¹¹ *, interstitiel poumon maladie*

Gastro-intestinal troubles

<i>Très commun:</i>	Nausée, diarrhée, vomissement, dyspepsie, abdominal douleur ₆
<i>Commun:</i>	Flatulence, abdominal distension, gastro-œsophagien reflux, constipation, bouche sèche, gastrite
<i>Rare:</i>	Stomatite, bouche ulcération, gastro-intestinal hémorragie ⁷ , éructation, Méléna, œsophagite, ascite, gastrique ulcère, l'hématémèse, chéilite, dysphagie, pancréatite
<i>Rare:</i>	Colite, iléus, inflammatoire intestin maladie
<i>Pas connu:</i>	Iléus/intestinal obstruction*, gastro-intestinal perforation*, diverticulite*, ectasie vasculaire gastrique et antrale (GAVE)*

Hépatobiliaire troubles

<i>Commun:</i>	Augmenté hépatique enzymes
----------------	----------------------------

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

<i>Rare:</i>	Hyperbilirubinémie, hépatite, jaunisse
<i>Rare:</i>	Hépatique échec °, hépatique nécrose
Peau et sous-cutané troubles tissulaires	
<i>Très commun:</i>	Périorbitaire œdème, dermatite/eczéma/éruption cutanée
<i>Commun:</i>	Prurit, affronter œdème, sec peau, érythème, alopecie, nuit sueurs, réaction de photosensibilité
<i>Rare:</i>	Éruption cutanée pustuleux, contusion, transpiration augmenté, urticaire, des ecchymoses, tendance accrue aux ecchymoses, hypotrichose, hypopigmentation cutanée, dermatite exfoliative, onychoclasie, folliculite, pétéchies, psoriasis, purpura, peau hyperpigmentation, bulleux éruptions, panniculite ¹²
<i>Rare:</i>	Dermatose neutrophile fébrile aiguë (syndrome de Sweet), décoloration des ongles, angioneurotique œdème, éruption cutanée vésiculaire, érythème multiforme, vascularite leucocytoclasique, syndrome de Stevens-Johnson, aigu généralisé exanthémateux pustulose (AGEP), pemphigus*
<i>Pas connu:</i>	Palmoplantaire érythrodysesthésie syndrome*, lichénoïde kératose*, lichen plan*, toxique épidermique nécrolyse*, médicament éruption cutanée avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)*, pseudoporphyrie*

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

Appareil locomoteur et conjonctif tissu troubles	
<i>Très commun:</i>	Muscle spasme et crampes, musculo-squelettique douleur y compris myalgie ⁹ , arthralgie, douleurs osseuses ¹⁰
<i>Commun:</i>	Articulation gonflement
<i>Rare:</i>	Articulation et muscle raideur, ostéonécrose*
<i>Rare:</i>	Musclé faiblesse, arthrite, rhabdomyolyse/myopathie
<i>Pas connu:</i>	Croissance retardement dans enfants*
Rénal et troubles urinaires	
<i>Rare:</i>	Rénal douleur, hématurie, rénal échec aigu, urinaire fréquence augmenté
<i>Pas connu:</i>	Rénal échec chronique
Reproducteur système et troubles du sein	
<i>Rare:</i>	Gynécomastie, érectile dysfonctionnement, ménorragie, menstruation irrégulier, dysfonctionnement sexuel, douleur aux mamelons, hypertrophie mammaire, œdème scrotal
<i>Rare:</i>	Hémorragique corpus lutéum/hémorragique ovarien kyste
Général troubles et administration site conditions	
<i>Très commun:</i>	Fluide rétention et œdème, fatigue
<i>Commun:</i>	Faiblesse, la fièvre, Anasarque, des frissons, rigueurs
<i>Rare:</i>	Poitrine douleur, malaise
Enquêtes	
<i>Très commun:</i>	Poids augmenté
<i>Commun:</i>	Poids diminué
<i>Rare:</i>	Sang créatinine augmenté, sang créatine phosphokinase augmenté, augmentation de la lactate déshydrogénase sanguine, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine
<i>Rare:</i>	Sang amylase augmenté

* Ces types de réactions ont été rapportés principalement suite à l'expérience post-commercialisation de BLOFRA. Cela comprend les rapports de cas spontanés ainsi que les événements indésirables graves issus des études en cours, des programmes d'accès élargi, des études de pharmacologie clinique et des études exploratoires dans des indications non approuvées. Parce que ces réactions sont rapportées dans une population incertaine taille, il est pas toujours possible à de manière fiable estimation leur fréquence ou établir un relation causale avec l'exposition à l'imatinib.

1 Pneumonie était signalé la plupart communément dans les patients avec

- transformé LMC et dans les patients avec GIST.
- 2 Mal de tête était le la plupart commun dans ESSENTIEL les patients.
 - 3 Sur un année-patient base, cardiaque événements y compris congestif cœur échec étaient plus plus souvent observé chez les patients atteints de LMC transformée que chez les patients atteints de LMC chronique.
 - 4 Rinçage était la plupart commun dans ESSENTIEL les patients et saignement (hématome, hémorragie) était le plus commun dans les patients avec ESSENTIEL et avec transformé LMC (CML-AP et CML-BC).
 - 5 Pleurale effusion était signalé plus communément dans les patients avec ESSENTIEL et dans les patients atteints de LMC transformée (CML-AP et CML-BC) que chez les patients atteints de LMC chronique.
 - 6+7 Abdominales douleur et gastro-intestinal hémorragie étaient la plupart communément observé dans Patients GIST .
 - 8 Quelques fatal cas de hépatique échec et de hépatique nécrose avoir a été signalé.
 - 9 Appareil locomoteur douleur pendant traitement avec imatinib ou après arrêt a a été observé après la commercialisation
 - 10 Appareil locomoteur douleur et en rapport événements étaient plus communément observé dans les patients avec LMC que chez les patients atteints de GIST.
 - 11 Fatal cas avoir a été signalé dans les patients avec avancé maladie, grave infections, neutropénie sévère et autres affections concomitantes graves.
 - 12 Y compris érythème nodosum.

Laboratoire test anomaliesHématologie

Dans LMC, cytopénies, particulièrement neutropénie et thrombocytopénie, avoir été une cohérente découverte dans toutes les études, avec la suggestion d'une fréquence plus élevée à des doses élevées ≥ 750 mg (étude de phase I).

Cependant, la survenue de cytopénies était également clairement en fonction du stade de la maladie, la fréquence de grade 3 ou 4 neutropénies ($ANC < 1.0 \times 10^9 / l$) et thrombocytopénies (plaquette compteur

$< 50 \times 10^9 / l$) étant entre 4 et 6 fois plus élevée en crise blastique et en phase accélérée (59 à 64 % et 44 à 63 % pour la neutropénie et la

thrombocytopénie, respectivement) par rapport aux patients nouvellement diagnostiqués dans chronique phase LMC (16,7% neutropénie et 8,9% thrombocytopénie). Dans nouvellement neutropénie de grade 4 de LMC en phase chronique diagnostiquée ($ANC < 0,5 \times 10^9 / l$) et thrombocytopénie (numération plaquettaire

$< 10 \times 10^9 / l$) ont été observés respectivement chez 3,6 % et < 1 % des patients. La durée médiane de la neutropénique et thrombocytopénique épisodes généralement à distance depuis 2 à 3 semaines, et depuis 3 à 4 semaines, respectivement. Ces événements peuvent généralement être gérés soit par une réduction de la dose, soit par une interruption du traitement par BLOFRA, mais peuvent dans de rares cas conduire à un arrêt définitif du traitement. Chez les patients pédiatriques atteints de LMC, les toxicités les plus fréquemment observées étaient des cytopénies de grade 3 ou 4 impliquant une neutropénie, une thrombocytopénie et une anémie. Celles-ci

BLOFRA

FRAPHARMA

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

surviennent généralement au cours des premiers mois de traitement.

Dans le étude dans les patients avec non résécable et/ou GIST métastatique, grade 3 et 4 anémie était rapporté chez 5,4 % et 0,7 % des patients, respectivement, et pourrait avoir été lié à une hémorragie gastro-intestinale ou intra-tumorale. dans au moins certains de ces patients. Une neutropénie de grades 3 et 4 a été observée chez 7,5% et 2,7% des patients, respectivement, et thrombocytopénie de grade 3 chez 0,7% des patients. Aucun patient n'a été développé grade 4 thrombocytopénie. Le diminue dans blanc sang cellule (WBC) et neutrophile les comptages se sont produits principalement au cours des six premières semaines de traitement, les valeurs restant relativement stables par la suite.

Biochimie

Une élévation sévère des transaminases (<5 %) ou de la bilirubine (<1 %) a été observée chez les patients atteints de LMC et était généralement prise en charge par une réduction ou une interruption de la dose (la durée médiane de ces épisodes était d'environ une semaine). Le traitement a été arrêté définitivement en raison d'anomalies biologiques hépatiques chez moins de 1 % des patients atteints de LMC. Chez les patients GIST (étude B2222), 6,8 % d'ALT de grade 3 ou 4 (alanine aminotransférase) élévations et 4,8% de 3e année ou 4 AST (aspartate aminotransférase) des élévations ont été observées. L'élévation de la bilirubine était inférieure à 3 %.

Là avoir a été cas de cytolytique et cholestatique hépatite et hépatique échec; dans quelques de Leur issue a été fatale, y compris un patient sous haute

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

dose de paracétamol.

Description de choisi négatif réactions

Hépatite Réactivation B

Hépatite B réactivation a a été signalé dans association avec BCR-ABL ITK.

Quelques cas abouti en cas d'insuffisance hépatique aiguë ou d'hépatite fulminante conduisant à une transplantation hépatique ou à une issue fatale (voir rubrique 4.4).

Rapports de soupçonné négatif réactions

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Il permet une surveillance continue de la balance bénéfice/risque du médicament. Professionnels de la santé sont demandé à rapport n'importe lequel effet indésirable suspecté réactions via le national rapport système. énumérées à l'Annexe V .

4.8 Surdosage

L'expérience avec des doses supérieures à la dose thérapeutique recommandée est limitée. Cas isolés de BLOFRA surdose avoir a été signalé spontanément et dans le littérature. Dans le événement de surdose le patient doit être observé et un traitement symptomatique approprié doit être administré. En général, le résultat signalé dans ces cas était « amélioré » ou « récupéré ». Les événements signalés à différentes plages de doses sont les suivants :

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

Adulte population

1200 à 1600 mg (durée variant entre 1 à 10 jours) : Nausées, vomissements, diarrhée, éruption cutanée, érythème, œdème, gonflement, fatigue, muscle spasmes, thrombocytopénie, pancytopénie, douleurs abdominales, maux de tête, diminution de l'appétit.

1800 à 3200 mg (comme haut comme 3200 mg tous les jours pour 6 jours) : Faiblesse, myalgie, augmenté créatine phosphokinase, augmentation de la bilirubine, douleurs gastro-intestinales.

6400 mg (célibataire dose): Un cas signalé dans le littérature de un patient OMS expérimenté nausées, vomissements, douleurs abdominales, fièvre, gonflement du visage, diminution du nombre de neutrophiles, augmentation des transaminases.

8 à dix g (célibataire dose): Vomissement et gastro-intestinal

douleur avoir été signalé. Population pédiatrique

Un 3 ans mâle exposé à un célibataire dose de 400 mg expérimenté vomissement, diarrhée et anorexie et un autre mâle de 3 ans exposé à une dose unique de 980 mg a présenté une diminution du nombre de globules blancs et de la diarrhée.

Dans le événement de surdose, le patient devrait être observé et approprié favorable traitement donné.

5. PHARMACOLOGIQUE PROPRIÉTÉS

5.1 Pharmacodynamique propriétés

Pharmacothérapeutique groupe: Antinéoplasique agents, BCR-ABL tyrosine kinase des inhibiteurs, ATC code: L01EA01

Mécanisme d' action

L'imatinib est un inhibiteur de protéine-tyrosine kinase à petite molécule qui inhibe puissamment l'activité de la tyrosine kinase (TK) Bcr-Abl, ainsi que plusieurs récepteurs TK : Kit, le récepteur du facteur de cellules souches (SCF) codé par le c- Kit proto-oncogène, les récepteurs du domaine discoïdine (DDR1 et DDR2), la colonie stimulant facteur récepteur (CSF-1R) et le dérivé des plaquettes croissance facteur récepteurs alpha et bêta (PDGFR-alpha et PDGFR-bêta). Imatinib peut aussi inhiber cellulaire événements médiatisé par activation de ces récepteurs kinases .

Pharmacodynamique effets

Imatinib est un protéine-tyrosine kinase inhibiteur lequel puissamment inhibe le Bcr-Abl tyrosine kinase au *in vitro* , cellulaire et *in vivre* les niveaux. Le composé sélectivement inhibe la prolifération et induit l'apoptose dans les lignées cellulaires positives pour Bcr-Abl ainsi que dans les cellules

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

leucémiques fraîches provenant de patients atteints de LMC positive au chromosome Philadelphie et de leucémie lymphoblastique aiguë (LAL).

Dans vivre le composé montre anti-tumoral activité comme un célibataire agent dans animal des modèles en utilisant Cellules tumorales positives pour Bcr-Abl.

Imatinib est aussi un inhibiteur de le récepteur tyrosine kinases pour dérivé des plaquettes croissance facteur (PDGF), PDGF-R et facteur de cellules souches (SCF), c-Kit, et inhibe les événements cellulaires médiés par PDGF et SCF. *In vitro*, l'imatinib inhibe la prolifération et induit l'apoptose dans les cellules de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST), qui expriment une mutation *du kit d'activation*. Activation constitutive du récepteur PDGF ou du Les protéines tyrosine kinases Abl résultant de la fusion avec diverses protéines partenaires ou de la production constitutive de PDGF ont été impliquées dans la pathogenèse du MDS/MPD, du HES/CEL et du DFSP. L'imatinib inhibe la signalisation et la prolifération des cellules provoquées par une activité dérégulée du PDGFR et de l'Abl kinase.

Clinique études dans chronique myéloïde leucémie

L'efficacité de BLOFRA repose sur les taux de réponse hématologique et cytogénétique globaux et sur la survie sans progression. Sauf dans la LMC en phase chronique nouvellement diagnostiquée, il n'existe aucun essai contrôlé. démontrant un clinique avantage, tel comme amélioration dans lié à la maladie symptômes ou survie accrue .

Trois grand, international, étiquette ouverte, non contrôlé phase II études étaient mené dans les patients avec une LMC à chromosome Philadelphie positif (Ph+) dans une maladie en phase avancée, blastique ou accélérée, d'autres leucémies Ph+ ou avec une LMC en phase chronique mais en échec d'un traitement antérieur par interféron alpha (IFN).

Une vaste étude de phase III randomisée, ouverte, multicentrique et internationale a été menée chez des patients avec nouvellement diagnostiqué PH+ LMC. Dans ajout, enfants avoir a été traité dans deux phase je études et une étude de phase II.

Dans tous clinique études 38 à 40 % de les patients étaient ≤ 60 années de âge et 10 à 12 % de les patients étaient ≤ 70 années de âge.

Chronique phase, nouvellement diagnostiqué

Cette étude de phase III chez des patients adultes a comparé le traitement par BLOFRA en monothérapie ou par une association d'interféron alpha (IFN) et de cytarabine (Ara-C). Les patients montrant un manque de réponse (manque de complet hématologique réponse (CHR) à 6 mois, en augmentant WBC, Non majeur réponse cytogénétique (MCyR) à 24 mois), une perte de réponse (perte de CHR ou MCyR) ou une intolérance sévère au traitement ont été autorisées. croix vers le traitement alternatif bras. Dans le BLOFRA Dans le bras, les patients ont été traités avec 400 mg par jour. Dans le bras IFN, les patients ont été traités avec une dose cible d'IFN de 5 MUI/m²/jour par voie sous-cutanée dans combinaison avec sous-cutané Ara-C 20 mg/m²/jour pendant 10 jours/mois.

Au total, 1 106 patients ont été randomisés, à raison de 553 dans chaque bras. Les caractéristiques de base étaient bien équilibrées entre le deux bras. Médian âge était 51 années (gamme 18-70 années), avec 21,9% des malades ≥ 60 années de âge. Là étaient 59% mâles et 41% les femelles ; 89,9% caucasien et 4,7% noir les patients. Sept années après le dernier patient avait a été recruté, le médian durée de Première ligne traitement était de 82 et 8 mois dans les bras BLOFRA et IFN, respectivement. La durée médiane du traitement de deuxième intention par BLOFRA était de 64 mois. Globalement, chez les patients recevant BLOFRA en première intention, la dose quotidienne moyenne délivrée était de 406 ± 76 mg. Le principal critère d'évaluation de l'efficacité de l'étude est la survie sans progression.

La progression a été définie comme l'un des événements suivants : progression vers une phase accélérée ou une crise blastique, décès, perte de CHR ou de MCyR, ou chez les patients n'atteignant pas de CHR, augmentation des globules blancs malgré un traitement approprié. thérapeutique gestion. Majeur cytogénétique réponse, hématologique réponse, réponse moléculaire (évaluation de minimal résiduel maladie), temps à accéléré phase ou explosion crise et la survie sont les principaux critères d'évaluation secondaires. Les données de réponse sont présentées dans le tableau 2.

Réponse du tableau 2 dans nouvellement diagnostiqué LMC Étude (84 mois données)

	BLOFRA	IFN+Ara- C
(Meilleur réponse les taux)	n = 553	n = 553
Hématologique réponse		
CHR taux n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*

[95 % CI]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
Cytogénétique réponse		
Majeur réponse n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95 % CI]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
Complet CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Partiel CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Moléculaire réponse **		
Majeur réponse à 12 mois (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Majeur réponse à 24 mois (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Majeur réponse à 84 mois (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, de Fischer exact test		
** moléculaire réponse pourcentages sont basé sur disponible échantillons		
Hématologique réponse critères (tous réponses à être confirmé après 4 semaines):		
GB < dix X 10 ⁹ /l, plaquette < 450 X 10 ⁹ /l, myélocyte+métamyélocyte < 5% dans sang, Non explosions et promyélocytes dans le sang, basophiles < 20 %, pas d'atteinte extramédullaire		
Cytogénétique réponse critères : complet (0% PH+ métaphases), partiel (1 à 35 %), mineure (36 à 65 %) ou minime (66 à 95 %). Une réponse majeure (0 à 35 %) combine des réponses complètes et partielles.		
Critères majeurs de réponse moléculaire : dans le sang périphérique, réduction ≥ 3 logarithmes de la quantité de Bcr-Abl transcriptions (mesuré par temps réel quantitatif inverse transcriptase RAP essai) sur un standardisé ligne de base.		

Les taux de réponse hématologique complète, de réponse cytogénétique majeure et de réponse cytogénétique complète en première intention ont été estimés par l'approche de Kaplan-Meier, pour laquelle les non-réponses étaient censuré à la date de dernier examen. En utilisant cette approche, les taux de réponse cumulés au traitement de première intention par BLOFRA se sont

améliorés, passant de 12 mois de traitement à 84 mois de traitement comme suit : CHR de 96,4 % à 98,4 % et CCyR de 69,5 % à 87,2 %, respectivement.

Avec un suivi de 7 ans, il y a eu 93 (16,8 %) événements de progression dans le bras BLOFRA : 37 (6,7 %) impliquant une progression vers une phase accélérée/crise blastique, 31 (5,6 %) perte de MCyR, 15 (2,7 %) perte du CHR ou augmenter dans WBC, et dix (1,8%) LMC sans rapport décès. Dans contraste, là étaient 165 (29,8 %) événements dans le bras IFN+Ara-C, dont 130 sont survenus lors du traitement de première intention par IFN+Ara-C.

Le estimé taux de les patients gratuit de progression à accéléré phase ou explosion crise à 84 ans mois était significativement plus élevé dans le Bras BLOFRA comparé au bras IFN (92,5 % versus 85,1 %, $p < 0,001$). Le tarif annuel de progression vers la phase accélérée ou la crise explosive a diminué avec temps sous traitement et était inférieur à 1 % par an au cours des quatrième et cinquième années. Le taux estimé de survie sans progression à 84 mois était de 81,2 % dans le bras BLOFRA et de 60,6 % dans le bras témoin ($p < 0,001$). Les taux annuels de progression, quel que soit leur type, du BLOFRA ont également diminué au fil du temps.

UN total de 71 (12,8%) et 85 (15,4%) les patients décédé dans le BLOFRA et IFN+Ara-C groupes, respectivement. À 84 mois, la survie globale estimée est de 86,4 % (83, 90) contre 83,3 % (80, 87) dans les groupes randomisés BLOFRA et IFN+Ara-C, respectivement ($p = 0,073$, test du log-rank). Ce paramètre de délai jusqu'à l'événement est fortement affecté par le taux de croisement élevé de l'IFN+Ara-C vers le BLOFRA. L'effet du traitement par BLOFRA sur la survie

en phase chronique de LMC nouvellement diagnostiquée a été examiné plus en détail dans une analyse rétrospective des données de BLOFRA rapportées ci-dessus avec les données primaires d'une autre étude de phase III utilisant IFN + Ara-C (n = 325) dans un régime identique. Dans cette analyse rétrospective, la supériorité du BLOFRA sur l'IFN+Ara-C en termes de survie globale a été démontrée ($p < 0,001$) ; en 42 mois, 47 (8,5 %) patients sous BLOFRA et 63 (19,4 %) patients IFN+Ara-C sont décédés.

Le degré de cytogénétique réponse et moléculaire réponse avait un clair effet sur long terme résultats chez les patients sous BLOFRA. Alors qu'on estime que 96 % (93 %) des patients atteints de CCyR (PCyR) à À 12 mois, il n'y avait pas de progression vers une phase accélérée/crise blastique à 84 mois, seulement 81 % des patients sans MCyR à 12 mois étaient sans progression vers une LMC avancée à 84 mois ($p < 0,001$ dans l'ensemble, $p = 0,25$ entre CCyR et PCyR). . Pour les patients présentant une réduction des transcriptions Bcr-Abl d'au moins

3 logarithmes à 12 mois, probabilité de rester indemne de progression vers une phase accélérée/explosion crise était à 99 % à 84 mois. Similaire résultats étaient trouvé basé sur un 18 mois analyse marquante .

Dans cette étude, des augmentations de dose ont été autorisées de 400 mg par jour à 600 mg par jour, puis de 600 mg par jour à 800 mg par jour. Après 42 mois de suivi, 11 patients expérimentés une perte confirmée (dans les 4 semaines) de leur cytogénétique réponse. De ces 11 patients, 4 les patients escaladé en haut à 800 mg tous les jours, 2 d'entre eux ont retrouvé une réponse cytogénétique (1 partielle et 1 complète, cette dernière obtenant

également une réponse moléculaire), tandis que sur les 7 patients n'ayant pas augmenté la dose, un seul a retrouvé une réponse cytogénétique complète. Le pourcentage de certains effets indésirables était plus élevé dans le 40 patients chez qui la dose a été augmentée à 800 mg par jour par rapport à la population de patients avant l'augmentation de la dose (n = 551). Les effets indésirables les plus fréquents comprenaient des hémorragies gastro-intestinales, conjonctivite et élévation de transaminases ou la bilirubine. Autre négatif réactions ont été signalés avec une fréquence inférieure ou égale.

Chronique phase, Interféron échec

532 patients adultes ont été traités à une dose initiale de 400 mg. Les patients étaient répartis en trois catégories principales : échec hématologique (29 %), échec cytogénétique (35 %) ou intolérance à l'interféron (36 %). Les patients avait reçu un médian de 14 mois de avant IFN thérapie à doses $\square 25 \times 10^6$ UI/semaine et étaient tous en phase chronique tardive, avec un délai médian depuis le diagnostic de 32 mois. La principale variable d'efficacité de l'étude était le taux de réponse cytogénétique majeure (réponse complète et partielle, 0 à 35 % de métaphases Ph+ dans la moelle osseuse).

Dans cette étude, 65 % des patients ont obtenu une réponse cytogénétique majeure, complète dans 53 % des cas (confirmé 43%) de les patients (Tableau 3). UN complet hématologique réponse était atteint dans 95% de patients.

Accélééré phase

235 adulte les patients avec accéléré phase maladie étaient inscrit. Le

d'abord 77 malades étaient commencé à 400 mg, le protocole a ensuite été modifié pour permettre un dosage plus élevé et le reste 158 les patients étaient commencé à 600 mg.

La principale variable d'efficacité était le taux de réponse hématologique, rapportée soit sous forme hématologique complète réponse, Non preuve de leucémie (c'est à dire autorisation de explosions depuis le moelle et le sang, mais sans récupération complète du sang périphérique comme pour des réponses complètes), ou retour à la phase chronique de la LMC. Une réponse hématologique confirmée a été obtenue chez 71,5 % des patients (Tableau 3).

Surtout, 27,7% de les patients aussi atteint un majeur cytogénétique réponse, lequel était complet chez 20,4% (confirmé 16%) des patients. Pour les patients traités à 600 mg, les estimations actuelles de la survie médiane sans progression et de la survie globale étaient respectivement de 22,9 et 42,5 mois.

Myéloïde explosion crise

260 patients présentant une crise blastique myéloïde ont été recrutés. 95 (37 %) avaient déjà reçu une chimiothérapie pour le traitement de soit accéléré phase ou explosion crise (« prétraité les patients ») alors que 165 (63%) avait pas (« patients non traités »). Les 37 premiers patients ont commencé à recevoir 400 mg, le protocole a ensuite été modifié pour permettre une dose plus élevée et les 223 patients restants ont commencé à recevoir 600 mg.

La principale variable d'efficacité était le taux de réponse hématologique, rapporté soit par une réponse hématologique complète, par l'absence de signe de leucémie ou par un retour à la phase chronique de la LMC en utilisant les mêmes critères que pour l'étude en phase accélérée. Dans cette étude, 31 % des patients ont obtenu une réponse hématologique (36 % chez les patients non préalablement traités et 22 % chez les patients préalablement traités). Le taux de réponse était aussi plus haut dans les patients traités à 600 mg (33%) comme par rapport à les patients traités à 400 mg (16 %, $p = 0,0220$).

L'estimation actuelle de la médiane de la survie des patients traités et non traités auparavant était respectivement de 7,7 et 4,7 mois.

Lymphoïde explosion crise

Un limité nombre de patients étaient inscrits dans phase de études ($n = 10$). Le taux de la réponse hématologique était de 70 % avec une durée de 2 à 3 mois.

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

Réponse du tableau 3 dans adulte Études sur la LMC

	Étude 0110 Données sur 37 mois Chronique phase, IFN échec (n = 532)	Étude 0109 Données sur 40,5 mois Accélérée phase (n = 235)	Étude 0102 38 mois Crise blastique myéloïde (n = 260)
	% de les patients (IC 95%)		
Hématologique réponse ¹	95 % (92,3- 96,3) 95%	71 % (65,3- 77,2) 42%	31 % (25,2- 36,8) 8%
Complet hématologique réponse (CHR)			
Non preuve de leucémie (NEL)	Pas en vigueur	12%	5%
Retour à chronique phase (RTC)	Pas en vigueur	17%	18%
Majeur cytogénétique réponse ²	65 % (61,2- 69,5) 53%	28 % (22,0- 33,9) 20%	15 % (11,2- 20,4) 7%
Complet (Confirmé ³) [95 % CI]	(43%) [38,6- 47,2]	(16%) [11,3- 21,0]	(2%) [0,6-4,4]
Partiel	12%	7%	8%

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

¹ Hématologique réponse critères (tous réponses à être confirmé après 4 semaines):

CHR : Étude 0110 [WBC < dix $\times 10^9$ /l, plaquettes < 450 $\times 10^9$ /l, myélocyte + métamyélocyte < 5% dans le sang, pas de blastes ni de promyélocytes dans le sang, basophiles < 20 %, pas d'atteinte extramédullaire] et dans les études 0102 et 0109 [ANC $\geq 1,5 \times 10^9$ /l, plaquettes $\geq 100 \times 10^9$ /l, pas de blastes sanguins, blastes BM < 5 % et aucune maladie extramédullaire]

NEL Même critères comme pour CHR mais ANC $\geq 1 \times 10^9$ /l et plaquettes $\geq 20 \times 10^9$ /l (0102 et 0109 uniquement) RTC < 15 % de blastes BM et PB, < 30 % blastes+promyélocytes dans BM et PB, < 20 % de basophiles dans P.B., Non extramédullaire maladie autre que rate et foie (seulement pour 0102 et 0109).

BM = os moelle, P.B. = périphérique sang

² Cytogénétique réponse critères:

UN majeur réponse combine les deux complet et partiel réponses : complet (0% PH+ métaphases), partielles (1–35 %)

³ Complet cytogénétique réponse confirmé par un deuxième os moelle cytogénétique évaluation effectuée au moins un mois après l'étude initiale de la moelle osseuse.

Pédiatrique population

Au total, 26 patients pédiatriques âgés de < 18 ans atteints soit de LMC en phase chronique (n = 11), soit de LMC en crise blastique ou de leucémies aiguës Ph+ (n = 15) ont été inclus dans un essai de phase I à dose augmentée. Il s'agissait d'une population fortement prétraitée les patients, puisque 46 % avaient déjà reçu un BMT et 73 % Un préalable chimiothérapie multi-agents. Les patients étaient traité à doses de BLOFRA de 260 mg/m² /jour (n=5), 340 mg/m² /jour (n=9), 440 mg/m² /jour (n=7) et 570 mg/m² /jour (n=5). Sur 9 patients atteints de LMC en phase chronique et cytogénétique Données

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

disponibles, 4 (44%) et 3 (33 %) ont obtenu un résultat complet et partiel cytogénétique réponse, respectivement, pour un taux de MCyR de 77 %.

UN total de 51 pédiatrique les patients avec nouvellement diagnostiqué et non traité LMC dans chronique phase avoir été inscrit dans un essai de phase II ouvert, multicentrique et à un seul bras. Les patients ont été traités par BLOFRA

340 mg/m² /jour, avec Non interruptions dans le absence de dose limitant toxicité. BLOFRA le traitement induit un rapide réponse dans nouvellement diagnostiqué pédiatrique LMC les patients avec un CHR de 78% après 8 semaines de thérapie. Le taux élevé de CHR s'accompagne du développement d'une réponse cytogénétique complète (CCyR) de 65 % comparable aux résultats observés chez l'adulte.

En plus, partiel cytogénétique réponse (PCyR) était observé dans 16% pour un MCyR de 81%. La majorité de patients qui obtenu un CCyR développé le CCyR entre les mois 3 et 10 avec un délai de réponse médian basé sur l'estimation de Kaplan-Meier de 5,6 mois.

L'Agence européenne des médicaments a renoncé à l'obligation de soumettre les résultats des études avec BLOFRA dans tous sous-ensembles de le pédiatrique population à Philadelphie chromosome (bcr-abl translocation)-leucémie myéloïde chronique positive (voir rubrique 4.2 pour des informations sur l'usage pédiatrique).

Clinique études dans PH+ TOUS

Nouvellement diagnostiqué Ph+ TOUT

Dans une étude contrôlée (ADE10) comparant l'imatinib à l'induction d'une chimiothérapie chez 55 patients nouvellement diagnostiqués âgés de 55 ans et plus, l'imatinib utilisé en monothérapie a induit un taux de réponse hématologique complète significativement plus élevé que la chimiothérapie (96,3 % contre 50 % ; $p = 0,0001$).). Lorsqu'un traitement de sauvetage par imatinib a été administré à des patients qui n'ont pas répondu ou qui ont mal répondu à la chimiothérapie, 9 patients (81,8 %) sur 11 ont obtenu une réponse hématologique complète. Cet effet clinique était associé à une réduction plus élevée des transcrits bcr-abl chez les patients traités par l'imatinib que chez les patients traités par imatinib. le bras chimiothérapie après 2 semaines de traitement ($p = 0,02$). Tous les patients ont reçu de l'imatinib et une chimiothérapie de consolidation (voir Tableau 4) après l'induction et les niveaux de bcrabl transcriptions étaient identique dans le deux bras à 8 semaines. Comme attendu sur le base de le étude aucune différence n'a été observée dans la durée de la rémission, la survie sans maladie ou la survie globale, bien que les patients présentant une réponse moléculaire complète et restant dans une maladie résiduelle minime aient eu de meilleurs résultats en termes de durée de rémission ($p = 0,01$) et de survie sans maladie. ($p=0,02$).

Les résultats observés dans une population de 211 patients atteints de LAL Ph+ nouvellement diagnostiqués dans quatre études cliniques non contrôlées études (AUA02, ADE04, AJP01 et AUS01) sont cohérent avec le résultats décrit au-dessus de. L'imatinib en association avec l'induction de la chimiothérapie (voir Tableau 4) a entraîné un taux de réponse hématologique complète de 93 % (147 sur 158 patients évaluable) et un taux de réponse

cytogénétique majeure de 90 % (19 sur 21 patients évaluable). Le taux de réponse moléculaire complète était de 48 % (49 sur 102 patients évaluable). La survie sans maladie (DFS) et la survie globale (OS) dépassaient constamment 1 an et étaient supérieures au contrôle historique (DFS $p < 0,001$; OS $p < 0,0001$) dans deux études (AJP01 et AUS01).

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

Tableau 4 Chimiothérapie régime utilisé dans combinaison avec imatinib

Etude ADE10	
Préphase	DEX dix mg/ m^2 oral, jours 1 à 5 ; CP 200 mg/ m^2 iv, jours 3, 4, 5 ; MTX 12 mg intrathécal, jour 1
Remise induction	DEX dix mg/ m^2 oral, jours 6-7, 13-16 ; Magnétoscope 1 mg iv, jours 7, 14 ; IDA 8 mg/ m^2 iv (0,5 h), jours 7, 8, 14, 15 ; CP 500 mg/ m^2 iv (1 h) jour 1 ; Ara-C 60 mg/ m^2 iv, jours 22-25, 29-32 _
Thérapie de consolidation JE, III, V	MTX 500 mg/ m^2 iv (24 h), jours 1, 15 ; 6 MP 25 mg/ m^2 oral, jours 1-20 _
Thérapie de consolidation II, IV	Ara-C 75 mg/ m^2 iv (1 h), jours 1 à 5 ; VM26 60 mg/ m^2 iv (1 h), jours 1 à 5
Etude AAU02	
Induction thérapie (<i>de novo</i> Ph+ LAL)	Daunorubicine 30 mg/ m^2 iv, jours 1-3, 15-16 ; Magnétoscope 2 mg total dose iv, jours 1, 8, 15, 22 ; CP 750 mg/ m^2 iv, jours 1, 8 ; Prednisone 60 mg/ m^2 oral, jours 1-7, 15-21 ; IDA 9 mg/ m^2 oral, jours 1-28 ; MTX 15 mg intrathécal, jours 1, 8, 15, 22 ; Ara-C 40 mg intrathécal, jours 1, 8, 15, 22 ; Méthylprednisolone 40 mg intrathécal, jours 1, 8, 15, 22
Consolidation (<i>de novo</i> Ph+ LAL)	Ara-C 1 000 mg/ m^2 /12 h iv(3 h), jours 1-4 ; Mitoxantrone 10 mg/ m^2 iv jours 3-5 ; MTX 15 mg intrathécal, jour 1; Méthylprednisolone 40 mg intrathécal, jour 1
Etude ADE04	

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

Préphase	DEX dix mg/ m^2 oral, jours 1 à 5 ; CP 200 mg/ m^2 iv, jours 3 à 5 ; MTX 15 mg intrathécal, jour 1
Induction thérapie je	DEX dix mg/ m^2 oral, jours 1 à 5 ; Magnétoscope 2 mg iv, jours 6, 13, 20 ; Daunorubicine 45 mg/ m^2 iv, jours 6-7, 13-14 _
Induction thérapie II	CP 1 g/ m^2 iv (1 h), jours 26, 46 ; Ara-C 75 mg/ m^2 iv (1 h), jours 28-31, 35-38, 42-45 ; 6 MP 60 mg/ m^2 oral, jours 26-46 _
Thérapie de consolidation	DEX dix mg/ m^2 oral, jours 1 à 5 ; Vindésine 3 mg/ m^2 iv, jour 1 ; MTX 1,5 g/ m^2 iv (24h), jour 1 ; Étoposide 250 mg/ m^2 iv (1 h) jours 4-5 ; Ara-C 2x 2 g/ m^2 iv (3 h, q 12 h), jour 5

Etude AJP01

Induction thérapie	CP 1.2 g/ m^2 iv (3 h), jour 1 ; Daunorubicine 60 mg/ m^2 iv (1 h), jours 1-3 ; Vincristine 1.3 mg/ m^2 iv, jours 1, 8, 15, 21 ; Prednisolone 60 mg/ m^2 /jour par voie orale
Thérapie de consolidation	En alternance chimiothérapie cours: haut dose chimiothérapie avec MTX 1 g/ m^2 iv (24 h), jour 1, et Ara-C 2 g/ m^2 iv (q 12 h), jours 2-3, pendant 4 cycles
Entretien	Magnétoscope 1.3 g/ m^2 iv, jour 1 ; Prednisolone 60 mg/ m^2 oral, jours 1-5 _

Etude AUS01

Induction- consolidation thérapie	Hyper-CVAD régime: CP 300 mg/ m^2 iv (3 h, q 12 h), jours 1-3 ; Vincristine 2 mg iv, jours 4, 11 ; Doxorubicine 50 mg/ m^2 iv (24 h), jour 4 ; DEX 40 mg/jour les jours 1-4 et 11-14, en alternance avec MTX 1 g/ m^2 iv (24 h), jour 1, Ara-C 1 g/ m^2 iv (2 h, q 12 h), jours 2-3 (total de 8 cours)
Entretien	Magnétoscope 2 mg iv mensuel pour 13 mois ; Prednisolone 200 mg oral, 5 jours par mois pour 13 mois
Tous traitement régimes inclure administration de stéroïdes pour SNC prophylaxie.	

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

Ara-C : cytosine arabinoside; CP : le cyclophosphamide; DEX : la dexaméthasone; MTX : le méthotrexate; 6-MP : 6-mercaptopurine VM26 : Téniposide ; Magnétoscope : vincristine ; IDA : idarubicine ; iv : intraveineux

Pédiatrique population

Dans l'étude I2301, un total de 93 patients pédiatriques, adolescents et jeunes adultes (de 1 à 22 ans) atteints de LAL Ph+ ont été recrutés dans une cohorte ouverte, multicentrique, séquentielle, phase non randomisée. III, et ont été traités par BLOFRA (340 mg/m²/jour) en association avec une chimiothérapie intensive après induction thérapie. BLOFRA était administré par intermittence dans cohortes 1-5, avec en augmentant durée et début plus précoce du BLOFRA d'une cohorte à l'autre ; cohorte 1 recevant l'intensité la plus faible et cohorte 5 recevant l'intensité la plus élevée de BLOFRA (durée la plus longue en jours avec administration quotidienne continue de BLOFRA pendant les premiers cycles de traitement de chimiothérapie). L'exposition quotidienne continue à BLOFRA au début du traitement en association avec une chimiothérapie dans une cohorte de 5 patients (n = 50) a amélioré la survie sans événement (SSE) à 4 ans par rapport aux témoins historiques (n = 120), qui ont reçu un traitement standard. chimiothérapie sans BLOFRA (respectivement 69,6 % contre 31,6 %). La SG estimée sur 4 ans dans la cohorte 5 des patients était de 83,6 %, contre 44,8 % chez les témoins historiques. Vingt des 50 (40 %) patients de la cohorte 5 ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

Tableau 5 Chimiothérapie régime utilisé dans combinaison avec imatinib dans étude I2301

Consolidation bloc 1 (3 semaines)	VP-16 (100 mg/m ² /jour, IV) : jours 1-5 _ Ifosfamide (1,8 g/m ² /jour, IV) : jours 1-5 _ MESNA (360 mg/m ² /dose q3h, X 8 doses/jour, IV) : jours 1-5 _ G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 6-15 ou jusqu'à ANC > 1500 poste nadir IT Méthotrexate (ajusté selon l'âge) : jour 1 UNIQUEMENT Tripler IL thérapie (ajusté selon l'âge) : jour 8, 15
Consolidation bloc 2 (3 semaines)	Méthotrexate (5 g/m ² sur 24 heures, IV) : jour 1 Leucovorine (75 mg/m ² à heure 36, IV ; 15 mg/m ² IV ou PO q6h x 6 doses)iii : Jours 2 et 3 Tripler IL thérapie (ajusté selon l'âge) : jour 1 ARA-C (3 g/m ² /dose q 12 h X 4, IV) : jours 2 et 3 G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 4-13 ou jusqu'à ANC > 1500 après le nadir
Réduction bloc 1 (3 semaines)	Magnétoscope (1,5 mg/m ² /jour, IV) : jours 1, 8, et 15 DAUN (45 mg/m ² /jour bol, IV) : jours 1 et 2 CPM (250 mg/m ² /dose toutes les 12h X 4 doses, IV) : jours 3 et 4 PEG-ASP (2500 IUnités/m ² , JE SUIS): jour 4 G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 5-14 ou jusqu'à ANC > 1500 poste nadir Triple thérapie IT (ajustée selon l'âge) : jours 1 et 15 DEX (6 mg/m ² /jour, PO) : jours 1-7 et 15-21 _

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

Intensification bloc 1 (9 semaines)	Méthotrexate (5 g/m^2 sur 24 heures, IV) : jours 1 et 15 Leucovorine (75 mg/m^2 à heure 36, IV ; 15 mg/m^2 IV ou PO q6h x 6 doses)iii : Jours 2, 3, 16 et 17 Tripler IL thérapie (ajusté selon l'âge) : jours 1 et 22 VP-16 (100 mg/m^2 /jour, IV) : jours 22-26 CPM (300 mg/m^2 /jour, IV) : jours 22-26 MESNA (150 mg/m^2 /jour, IV) : jours 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 27-36 ou jusqu'à ANC > 1500 poste nadir ARA-C (3 g/m^2, q12h, IV) : jours 43, 44 L-ASP (6000 IUnités/m^2, JE SUI) : jour 44
Réduction bloc 2 (3 semaines)	Magnétoscope ($1,5 \text{ mg/m}^2$ /jour, IV) : jours 1, 8 et 15 DAUN (45 mg/m^2 /jour bol, IV) : jours 1 et 2 CPM (250 mg/m^2 /dose toutes les 12h X 4 doses, iv) : Jours 3 et 4 PEG-ASP (2500 IUnités/m^2, JE SUI) : jour 4 G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 5-14 ou jusqu'à ANC > 1500 poste nadir Triple thérapie IT (ajustée selon l'âge) : jours 1 et 15 DEX (6 mg/m^2 /jour, PO) : jours 1-7 et 15-21
Intensification bloc 2 (9 semaines)	Méthotrexate (5 g/m^2 sur 24 heures, IV) : jours 1 et 15 Leucovorine (75 mg/m^2 à heure 36, IV ; 15 mg/m^2 IV ou PO q6h x 6 doses)iii : jours 2, 3, 16 et 17 Tripler IL thérapie (ajusté selon l'âge) : jours 1 et 22 VP-16 (100 mg/m^2 /jour, IV) : jours 22-26 CPM (300 mg/m^2 /jour, IV) : jours 22-26

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

	MESNA (150 mg/m²/jour, IV) : jours 22-26 _ G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 27-36 ou jusqu'à ANC > 1500 poste nadir ARA-C (3 g/m², q12h, IV) : jours 43, 44 L-ASP (6000 IUnités/m², JE SUIS): jour 44
Entretien (8 semaines cycles) Cycles 1 à 4	MTX (5 g/m² sur 24 heures, IV) : jour 1 Leucovorine (75 mg/m² à heure 36, IV ; 15 mg/m² IV ou PO q6h X 6 doses)iii : jours 2 et 3 Tripler IL thérapie (ajusté selon l'âge) : jours 1, 29 VCR (1,5 mg/m², IV) : jours 1, 29 DEX (6 mg/m²/jour PO) : jours 1-5 ; 29-33 _ 6 MP (75 mg/m²/jour, PO) : jours 8-28 Méthotrexate (20 mg/m²/semaine, PO) : jours 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m², IV) : jours 29-33 _ CPM (300 mg/m², IV) : jours 29-33 MESNA IV jours 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC) : jours 34-43 _
Entretien (8 semaines cycles) Cycle 5	Crânien irradiation (Bloc 5 seulement) 12 Gy dans 8 fractions pour tous les patients que sont SNC1 et SNC2 à diagnostic 18 Gy en 10 fractions pour les patients qui sont CNS3 au moment du diagnostic Magnétoscope (1,5 mg/m²/jour, IV) : jours 1, 29 DEX (6 mg/m²/jour, PO) : jours 1-5 ; 29-33 _ 6 MP (75 mg/m²/jour, PO) : jours 11-56 (Retenir 6 MP pendant le 6-10 jours de crânien irradiation début sur jour 1 de Faire du vélo 5. Commencer 6- MP le 1er jour après la fin de l'irradiation crânienne.) Méthotrexate (20 mg/m²/semaine, PO) : jours 8, 15, 22,

BLOFRA

FRAPHAR**MA**

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

	29, 36, 43, 50
--	----------------

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

Entretien (8 semaines cycles) Cycles 6-12	Magnétoscope (1,5 mg/m ² /jour, IV) : jours 1, 29 DEX (6 mg/m ² /jour, PO) : jours 1-5 ; 29-33 _ 6 MP (75 mg/m ² /jour, PO) : jours 1-56 Méthotrexate (20 mg/m ² /semaine, PO) : jours 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
--	---

G-CSF = facteur de stimulation des colonies de granulocytes, VP-16 = étoposide, MTX = méthotrexate, IV = intraveineuse, SC = sous-cutanée, IT = intrathécale, PO = orale, IM = intramusculaire, ARA-C = cytarabine, CPM = cyclophosphamide, VCR = vincristine, DEX = dexaméthasone, DAUN = daunorubicine, 6-MP = 6-mercaptopurine, E.Coli L-ASP = L-asparaginase, PEG-ASP = PEG asparaginase, MESNA= 2-mercaptoéthane sulfonate sodium, iii= ou jusqu'à MTX niveau est < 0,1 µM, q6h = chaque 6 heures, Gy= Gris

L'étude AIT07 était une étude multicentrique, ouverte, randomisée, de phase II/III, incluant 128 patients (1 à < 18 années) traité avec imatinib dans combinaison avec chimiothérapie. Sécurité données depuis ce L'étude semble être conforme au profil de sécurité de l'imatinib chez les patients atteints de LAL Ph+.

En rechute/réfractaire Ph+ TOUT

Lorsque l'imatinib a été utilisé en monothérapie chez des patients atteints de LAL Ph+ en rechute/réfractaire, il a entraîné, chez les 53 patients évaluable pour la réponse sur 411, un taux de réponse hématologique de 30 % (9 % complète) et un taux de réponse cytogénétique majeur de 23%. (Il est à noter que sur les 411 patients, 353 ont été traités dans un étendu accéder programme sans primaire réponse données collecté.) Le médian temps à la

progression dans la population globale de 411 patients atteints de LAL Ph+ en rechute/réfractaire variait de 2,6 à 3,1 mois et survie globale médiane en les 401 patients évaluable variaient de 4,9 à 9 mois. Les données étaient similaires quand ré-analysé à inclure seulement ceux les patients 55 ans ou plus vieux.

Clinique études dans MDS/MPD

L'expérience avec BLOFRA dans cette indication est très limitée et repose sur les taux de réponse hématologique et cytogénétique. Il n'existe aucun essai contrôlé démontrant un bénéfice clinique ou une augmentation de la survie. Un essai clinique ouvert et multicentrique de phase II (étude B2225) a été mené pour tester BLOFRA dans diverses populations de patients souffrant de maladies potentiellement mortelles associées aux protéines tyrosine kinases Abl, Kit ou PDGFR. Cette étude a inclus 7 patients atteints de SMD/MPD qui ont été traités avec BLOFRA 400 mg tous les jours. Trois des patients ont présenté une réponse hématologique complète (CHR) et un patient a présenté une réponse hématologique partielle (PHR). Au moment de l'analyse initiale, trois des quatre patients présentant des réarrangements du gène PDGFR détectés ont développé une réponse hématologique (2 CHR et 1 PHR). L'âge de ces patients variait de 20 à 72 ans.

Un observationnel enregistrement (étude L2401) était mené à collecter à long terme sécurité et efficacité données chez les patients souffrant de néoplasmes myéloprolifératifs avec réarrangement PDGFR- β et traités par BLOFRA. Les 23 patients inscrits dans ce registre ont reçu BLOFRA à une dose quotidienne

médiane de 264 mg. (plage : 100 à 400 mg) pour une durée médiane de 7,2 ans (intervalle 0,1 à 12,7 ans). Exigible en raison de la nature observationnelle de ce registre, des données d'évaluation hématologiques, cytogénétiques et moléculaires étaient disponibles pour 22, 9 et 17 des 23 patients inscrits, respectivement. En supposant de manière prudente que les patients atteints les données manquantes étaient des non-répondants, CHR a été observé dans 20/23 (87 %) patients, CCyR chez 9/23 (39,1 %) patients et MR chez 11/23 (47,8 %) patients, respectivement. Lorsque le taux de réponse est calculé à partir de patients avec au moins une évaluation valide, le taux de réponse pour CHR, CCyR et MR était respectivement de 20/22 (90,9 %), 9/9 (100 %) et 11/17 (64,7 %). En outre 24 autres patients atteints Des SMD/MPD ont été signalés dans 13 parutions. 21 patients ont été traités avec BLOFRA 400 mg tous les jours, alors que les autres 3 patients reçurent des doses inférieures. Dans onze patients PDGFR gène réarrangements était détecté, 9 d'eux atteints un CHR et 1 PHR. L'âge de ces patients était âgés de 2 à 79 ans. Dans une publication récente, des informations mises à jour sur 6 d'entre eux 11 patients ont révélé que tous ces patients restaient en rémission cytogénétique (extrêmes 32-38 mois). La même publication rapportait des données de suivi à long terme de 12 patients atteints de SMD/MPD présentant des réarrangements du gène PDGFR (5 patients de l'étude B2225). Ces patients ont reçu du BLOFRA pendant une durée médiane de 47 mois (gamme 24 jours – 60 mois). Dans 6 d'entre eux suivi des patients maintenant dépasse 4 ans. Onze patients atteints rapide CHR ; dix avait complète résolution de cytogénétique anomalies et une diminution ou disparition des transcrits de fusion tels que mesurés par RT-PCR. Réponses hématologiques et

cytogénétiques avoir a été soutenu pour un médian de 49 mois (gamme 19-60) et 47 mois (gamme 16-59), respectivement. La survie globale est de 65 mois depuis le diagnostic (extrêmes 25-234). L'administration de BLOFRA à des patients sans translocation génétique n'entraîne généralement aucune amélioration.

Là sont Non contrôlé essais dans pédiatrique les patients avec MDS/MPD. Cinq (5) patients avec Les MDS/MPD associés aux réarrangements du gène PDGFR ont été rapportés dans 4 publications. L'âge de ces patients variait de 3 mois à 4 ans et imatinib a été administré à la dose de 50 mg par jour ou à des doses allant de 92,5 à 340 mg/m² par jour. Tous les patients ont obtenu une réponse hématologique complète, une réponse cytogénétique et/ou une réponse clinique.

Clinique études dans HES/CEL

Un essai clinique ouvert et multicentrique de phase II (étude B2225) a été mené pour tester BLOFRA chez diverses populations de patients souffrant de maladies potentiellement mortelles associées à Abl, Kit ou PDGFR. protéine tyrosine kinases. Dans ce étude, 14 malades avec HES/CEL étaient traité avec 100 mg à 1 000 mg de BLOFRA par jour. 162 autres patients atteints HES/CEL, rapporté dans 35 publications des rapports de cas et des séries de cas ont reçu BLOFRA à des doses allant de 75 mg à 800 mg par jour. Les anomalies cytogénétiques ont été évaluées chez 117 patients sur une population totale de 176. Chez 61 de ces 117 patients, la fusion kinase FIP1L1-PDGFR α a été identifiée. Quatre autres patients atteints de SHE se sont

révélés positifs pour FIP1L1-PDGFR α 3 autres rapports publiés. Toutes les 65 fusions FIP1L1-PDGFR α les patients positifs à la kinase ont obtenu un CHR soutenu pendant des mois (plage de 1+ à 44+ mois censuré au moment de la déclaration). Comme indiqué dans une publication récente, 21 de ces 65 patients ont également obtenu une rémission moléculaire complète avec un médian suivi de 28 mois (gamme 13-67 mois). Le âge de ces les patients à distance depuis 25 à 72 ans. De plus, des améliorations de la symptomatologie et d'autres dysfonctionnements d'organes des anomalies ont été signalées par les enquêteurs dans les rapports de cas. Des améliorations ont été rapportées dans les systèmes cardiaque, nerveux, cutané/sous-cutané, respiratoire/thoracique/médiastinal, musculo-squelettique/tissu conjonctif/vasculaire et gastro-intestinal.

Il n'existe aucun essai contrôlé chez des patients pédiatriques atteints de SHE/CEL. Trois (3) patients atteints de HES et de CEL associé avec PDGFR gène réarrangements étaient signalé dans 3 publications. Le âge de ces patients allaient de 2 à 16 ans et l'imatinib a été administré à la dose de 300 mg/m² par jour ou à des doses allant de 200 à 400 mg par jour. Tous les patients ont obtenu une réponse hématologique complète, une réponse cytogénétique complète et/ou une réponse moléculaire complète.

Clinique études dans non résécable et/ou GIST métastatique

Un phase II, étiquette ouverte, randomisé, incontrôlé multinational étude était mené dans les patients avec des tumeurs stromales gastro-intestinales malignes (GIST) non résécables ou métastatiques. Dans cette étude

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

147 les patients étaient inscrits et randomisés à recevoir soit 400 mg ou 600 mg oralement une fois tous les jours pour jusqu'à 36 mois. Ces patients étaient âgés de 18 à 83 ans et présentaient un diagnostic pathologique de GIST malin Kit positif, non résectable et/ou métastatique. L'immunohistochimie a été réalisée en routine avec l'anticorps Kit (A-4502, antisérum polyclonal de lapin, 1: 100 ; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) selon une analyse par une méthode complexe avidine-biotine-peroxydase après récupération de l'antigène.

La première preuve d'efficacité était basée sur le taux de réponse. Les tumeurs devaient être mesurables dans au moins un site de la maladie et la caractérisation de la réponse est basée sur les critères du Southwestern Oncology Group (SWOG). Les résultats sont fournis dans le tableau 6.

Tableau 6 Meilleure réponse tumorale dans le processus STIB2222 (ESSENTIEL)

	Tous les doses (n = 147) 400 mg (n = 73) 600 mg (n = 74) n (%)
Meilleure réponse	
Complète réponse	1 (0,7)
Partielle réponse	98 (66,7)
Stabilisation de la maladie	23 (15,6)
Maladie progressive	18 (12,2)
Pas évaluable	5 (3,4)
Inconnu	2 (1,4)

Il n'y avait aucune différence dans les taux de réponse entre les deux groupes

de dose. Un nombre important de patients dont la maladie était stable au moment de l'analyse intermédiaire ont obtenu une réponse partielle avec un traitement (médian suivi 31 mois). Médian temps à réponse était 13 semaines (95 % CI 12-23). Le délai médian jusqu'à l'échec du traitement chez les répondeurs était de 122 semaines (IC à 95 % : 106-147), tandis que dans la population globale étudiée, il était de 84 semaines (IC à 95 % : 71-109). La médiane de survie globale n'a pas été atteinte. L'estimation de Kaplan-Meier pour la survie après un suivi de 36 mois est de 68 %.

Dans deux études cliniques (étude B2222 et étude intergroupe S0033), la dose quotidienne de BLOFRA a été augmentée à 800 mg chez les patients progressant aux doses quotidiennes plus faibles de 400 mg ou 600 mg. La dose quotidienne était escaladée à 800 mg dans un total de 103 patients; 6 patients atteints d'une réponse partielle et 21 stabilisation de leur maladie après augmentation de dose pour un bénéfice clinique global de 26 %. D'après les données de sécurité disponibles, l'augmentation de la dose à 800 mg par jour chez les patients progressant à des doses plus faibles de 400 mg ou 600 mg par jour ne semble pas affecter le profil de sécurité de BLOFRA.

Clinique études dans adjuvant GIST

En traitement adjuvant, BLOFRA a fait l'objet d'une étude multicentrique, en double aveugle, à long terme, contrôlée par placebo. phase III étude (Z9001) impliquant 773 patients. L'âge de ces patients à l'entrée du 18 au 91 ans. Les patients étaient inclus s'ils avaient un histologique diagnostic de tumeur primitive ESSENTIEL exprimer Kit protéine par immunochimie et un tumeur

taille ≥ 3 cm dans maximum dimension, avec complet résection macroscopique du GIST primaire dans les 14 à 70 jours précédant l'enregistrement. Après résection des GIST primaires, les patients ont été randomisés à l'un des deux bras : BLOFRA à 400 mg/jour ou correspondant au placebo pour un an.

Le primaire point final de l'étude était sans récurrence survie (RFS), défini comme le temps depuis date de randomisation à la date de récurrence ou de décès quelle qu'en soit la cause.

BLOFRA a prolongé de manière significative le RFS, avec 75 % des patients sans récurrence à 38 mois dans le groupe BLOFRA. groupe contre. 20 mois dans le placebo groupe (95 % les CI, [30 - non estimable]; [14 - non estimable], respectivement); (rapport de risque = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). À un an, la RFS globale était significativement meilleure pour le BLOFRA (97,7 %) par rapport au placebo (82,3 %) ($p < 0,0001$). Le risque de récurrence a ainsi été réduit d'environ 89 % par rapport au placebo (hazard ratio = 0,113 [0,049-0,264]).

Le risque de récurrence chez les patients après chirurgie de leur GIST primaire a été évalué rétrospectivement sur la base des facteurs pronostiques suivants : taille de la tumeur, indice mitotique, localisation de la tumeur. Les données sur l'indice mitotique étaient disponibles pour 556 des 713 populations en intention de traiter (ITT). Les résultats des analyses de sous-groupes selon les National Institutes of Health (NIH) des États-Unis et l'Armed Forces Institute de Pathologie (AFIP) risque classements sont montré dans Tableau 7. Non avantage était observé dans les groupes à risque faible et très faible. Aucun

bénéfice global en termes de survie n'a été observé.

Tableau 7 Résumé de Z9001 procès RFS analyses par NIH et AFIP risque classements

Critères de risque	Niveau de risque	% de patients	Non. de événements / Non. de les patients	Dans l'ensemble Taux de dangerosité (IC 95%)*	RFS les taux (%)	
			BLOFRA contre placebo		12 mois	24 mois
NIH	Faible	29,5	0/86 contre. 2/90	NE	100 contre 98,7	100 contre 95,5
	Intermédiaire	25,7	4/75 contre. 6/78	0,59 (0,17 ; 2,10)	100 contre 94,8	97,8 contre 89,5
	Haut	44,8	21/140 contre 51/127	0,29 (0,18 ; 0,49)	94,8 contre 64,0	80,7 contre 46,6
AFIP	Très Faible	20,7	0/52 contre. 2/63	NE	100 contre 98,1	100 contre 93,0
	Faible	25,0	2/70 contre. 0/69	NE	100 contre 100	97,8 contre 100
	Modéré	24,6	2/70 contre. 11/67	0,16 (0,03 ; 0,70)	97,9 contre 90,8	97,9 contre 73,3
	Haut	29,7	16/84 contre. 39/81	0,27 (0,15 ; 0,48)	98,7 contre 56,1	79,9 contre 41,5

* Complet suivi période; NE – Pas estimable

Une deuxième étude multicentrique ouverte de phase III (SSG XVIII/AIO) a comparé 400 mg/jour de BLOFRA Traitement de 12 mois contre 36 mois de traitement chez les patients après résection chirurgicale d'un GIST et d'un des suivant: tumeur diamètre > 5 cm et mitotique compter > 5/50 haut pouvoir des champs (HPF); ou diamètre de la tumeur > 10 cm et tout nombre

de mitotiques ou tumeur de toute taille avec nombre de mitotiques > 10/50 HPF ou tumeurs rompues dans la cavité péritonéale. Il y avait un total de 397 patients consentis et randomisés à l'étude (199 patients à 12 mois bras et 198 patients sur bras 36 mois), âge moyen était 61 années (gamme 22 à 84 années). Le médian temps de suivi était 54 mois (depuis date de randomisation à données couper), avec un total de 83 mois entre le d'abord patient randomisé et la date limite.

Le primaire point final de l'étude était sans récurrence survie (RFS), défini comme le temps depuis date de randomisation à la date de récurrence ou de décès quelle qu'en soit la cause.

Trente-six (36) mois de traitement par BLOFRA ont prolongé de manière significative le RFS par rapport à 12 mois de traitement par BLOFRA. traitement (avec dans l'ensemble Danger Rapport (HEURE) = 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (Tableau 8, Chiffre 1).

Dans ajout, trente-six (36) mois de BLOFRA traitement significativement prolongé dans l'ensemble survie (OS) comparé à 12 mois de BLOFRA traitement (HEURE = 0,45 [0,22, 0,89], $p = 0,0187$) (Tableau 8, Chiffre 2).

Plus long durée de le traitement (> 36 mois) peut retard le début de plus loin récurrences; cependant, l'impact de cette découverte sur la survie globale reste inconnu.

Le nombre total de décès étaient 25 pour le 12 mois bras de traitement et 12

pour le 36 mois bras de traitement .

Traitement avec imatinib pour 36 mois était supérieur à traitement pour 12 mois dans le ITT analyse,

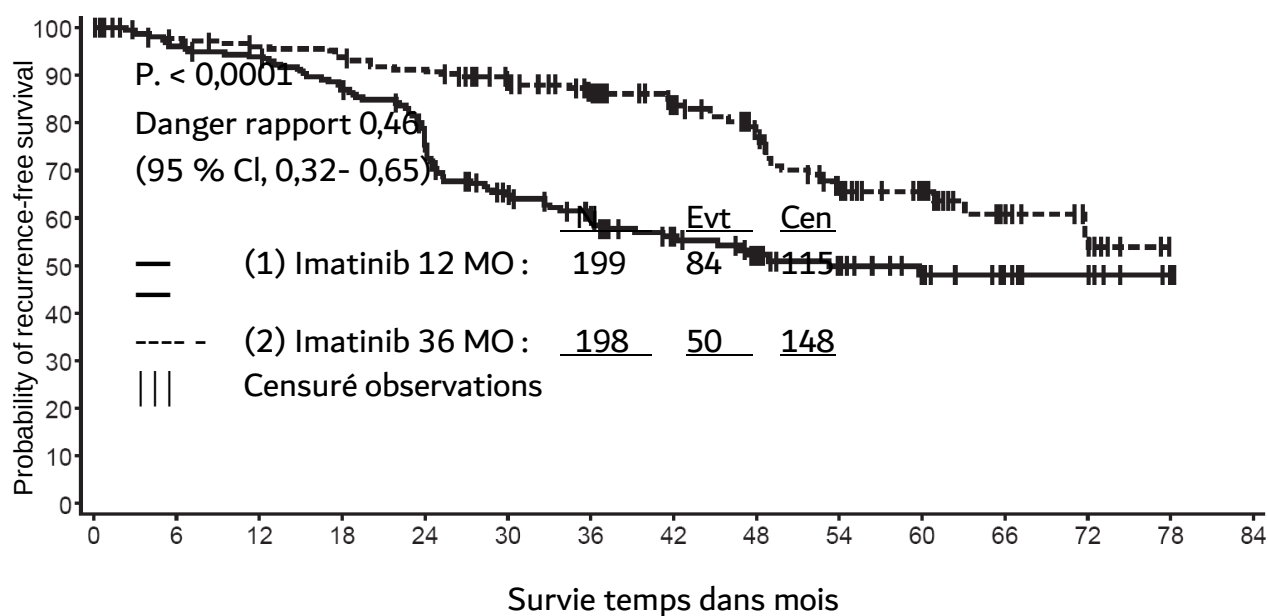
c'est à dire y compris le entier étude population. Dans un prévu sous-groupe analyse par mutation taper, le RH pour RFS pour 36 mois de traitement pour les patients avec mutation de exon 11 était 0,35 [95 % IC : 0,22, 0,56]. Aucune conclusion ne peut être tirée pour d'autres sous-groupes de mutations moins courantes en raison du faible nombre d'événements observés.

Tableau 8 12 mois et 36 mois BLOFRA traitement (SSGXVIII/AIO Procès)

	12 mois bras de traitement %(CI)	36 mois bras de traitement %(CI)
RFS		
12 mois	93,7 (89,2- 96,4)	95,9 (91,9- 97,9)
24mois	75,4 (68,6- 81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 mois	60,1 (52,5- 66,9)	86,6 (80,8- 90,8)
48 mois	52,3 (44,0- 59,8)	78,3 (70,8- 84,1)
60 mois	47,9 (39,0- 56,3)	65,6 (56,1- 73,4)
Survie		
36 mois	94,0 (89,5- 96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 mois	87,9 (81,1- 92,3)	95,6 (91,2- 97,8)
60 mois	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

**Figure 1 Kaplan-Meier estimations pour primaire sans récidive survie
point final (population ITT)**

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

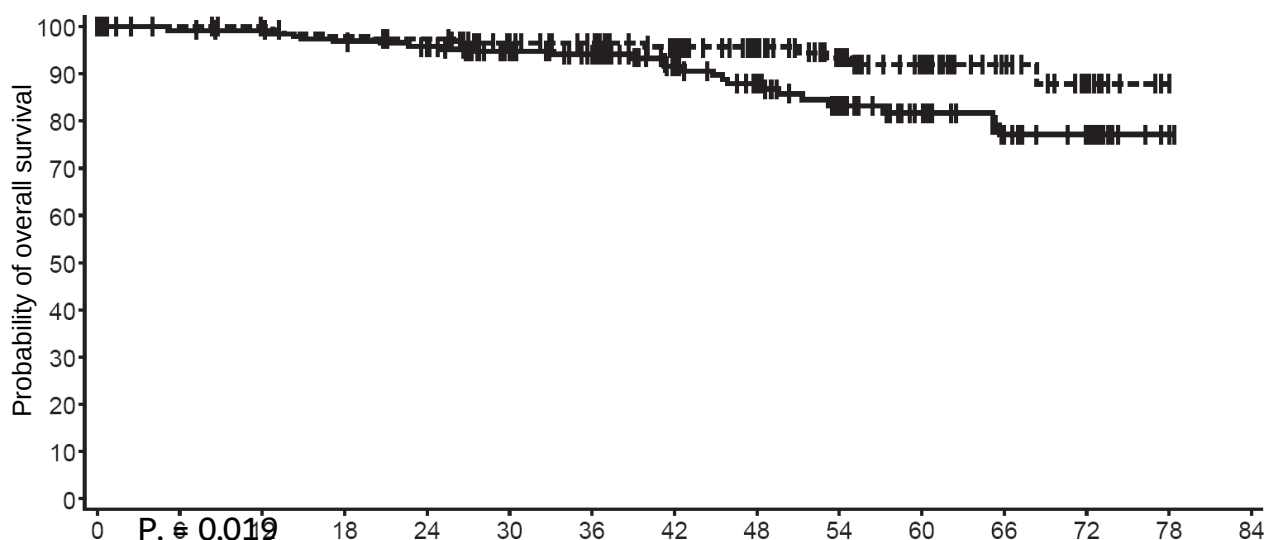


A risque : Evénements

(1)	199:0	182:8	177:1	163:2	137:4	105:65	88:72	61:77	49:8	36:83	27:84	14:84	10h	2:84	0:8
			2	5	6				1				84		4
(2)	198:0	189:5	184:8	181:1	173:1	152:22	133:2	102:2	82h	54:46	39:47	21h49	8h50	0:50	
				1	8		5	9	35						

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

Chiffre 2 Kaplan-Meier estimations pour dans l'ensemble survie (ITT population)



P. = 0,019
Danger rapport 0,45
(95 % CI, 0,22- 0,89)

	<u>N</u>	<u>Evt</u>	<u>Cen</u>
— (1) Imatinib 12 MO :	199	25	174
---- (2) Imatinib 36 MO :	198	12	186
Censuré observations			

Survie temps dans mois

A risque : Evénements

(1)	199:0	190:2	188:2	183:6	176:8	156:1	140:1	105:1	87:18	64:2	46:2	27h2	20h2	2h2	0:2
(2)	198:0	196:0	192:0	187:4	184:5	164:7	152:7	119:8	100:8	76:1	56:1	31:1	13h1	0:12	5

Là sont Non contrôlé essais dans pédiatrique les patients avec c-Kit positif
ESSENTIEL. Dix-sept (17) patients atteints de GIST (avec ou sans mutations

Kit et PDGFR) ont été rapportés dans 7 publications. L'âge de ces patients variait entre 8 et 18 ans et l'imatinib était administré à la fois dans un contexte adjuvant et métastatique à des doses allant de 300 à 800 mg par jour. La majorité des patients pédiatriques traités pour GIST manquaient de données confirmant les mutations de c-kit ou PDGFR, ce qui aurait pu conduire à des résultats cliniques mitigés.

Clinique études dans DFSP

Un phase II, ouvrir étiquette, multicentrique clinique procès (étude B2225) était mené y compris 12 patients atteints de DFSP traités par BLOFRA 800 mg par jour. L'âge des patients DFSP variait de 23 à 75 années; DFSP était métastatique, localement récurrent suivant initial résectif chirurgie et pas considéré comme pouvant subir une chirurgie résective supplémentaire au moment de l'entrée à l'étude. La principale preuve d'efficacité reposait sur des taux de réponse objectifs. Sur les 12 patients inclus, 9 ont répondu, un complètement et 8 partiellement. Trois des répondeurs partiels ont ensuite été libérés de la maladie grâce à la chirurgie. La médiane durée de thérapie dans étude B2225 était 6,2 mois, avec un maximum durée de 24.3 mois. Six autres patients DFSP traités par BLOFRA ont été signalés dans 5 rapports de cas publiés, âgés de 18 mois à 49 ans. Les patients adultes rapportés dans la littérature publiée étaient traité avec 400 mg (4 cas) ou 800 mg (1 cas) de BLOFRA par jour. Cinq (5) patients ont répondu, 3 complètement et 2 partiellement. La durée médiane du traitement dans la littérature publiée variait entre 4 semaines et plus de 20 mois. La translocation t(17:22)[(q22;q13)], ou son produit génique, était présente chez presque tous

les répondeurs au traitement par BLOFRA.

Il n'existe aucun essai contrôlé chez des patients pédiatriques atteints de DFSP. Cinq (5) patients atteints de DFSP et PDGFR gène réarrangements étaient signalé dans 3 parutions. Le âge de ces les patients à distance du nouveau-né à 14 ans et l'imatinib a été administré à la dose de 50 mg par jour ou à des doses allant de 400 à 520 mg/ m^2 tous les jours. Tous les patients atteint partiel et/ou complet réponse.

5.2 Pharmacocinétique propriétés

Pharmacocinétique de BLOFRA

La pharmacocinétique de BLOFRA a été évaluée sur une plage posologique de 25 à 1 000 mg. Pharmacocinétique plasmatique profils étaient analysé sur jour 1 et sur soit jour 7 ou jour 28, par lequel temps les concentrations plasmatiques avaient atteint l'état d'équilibre.

Absorption

La biodisponibilité absolue moyenne pour la formulation en gélules est de 98 %. Il y avait une forte variabilité entre les patients dans plasma imatinib AUC les niveaux après un oral dose. Quand donné avec un riche en graisses repas, le le taux d'absorption de l'imatinib a été minimement réduit (diminution de 11 % de la C_{max} et prolongation de t_{max} par 1,5 h), avec une légère réduction de l'ASC (7,4 %) par rapport aux conditions à jeun. L'effet d'une intervention

chirurgicale gastro-intestinale antérieure sur l'absorption du médicament n'a pas été étudié.

Distribution

Aux concentrations cliniquement pertinentes d'imatinib, la liaison aux protéines plasmatiques était d'environ 95 % le base de *dans vitro* expériences, surtout à albumine et alpha-acide-glycoprotéine, avec petit liaison aux lipoprotéines.

Biotransformation

Le principal circulé métabolite dans humains est le N-déméthylé pipérazine dérivé, lequel montre similaire *dans* puissance *in vitro* au parent. L'ASC plasmatique pour ce métabolite était trouvé à ne représenter que 16 % de l'ASC de l'imatinib. La liaison aux protéines plasmatiques du métabolite N-déméthylé est similaire à celle du composé parent.

L'imatinib et le métabolite N-déméthyle représentaient ensemble environ 65 % de la radioactivité en circulation. (ASC_(0-48h)). Le restant circulé radioactivité consistait de un nombre de métabolites mineurs .

Les résultats *in vitro* ont montré que le CYP3A4 était la principale enzyme P450 humaine catalysant la biotransformation de l'imatinib. D'un panel de comédicaments potentiels (acétaminophène, aciclovir, allopurinol, l'amphotéricine, la cytarabine, l'érythromycine, fluconazole, l'hydroxyurée, la norfloxacin, pénicilline

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

V) seulement érythromycine (CI_{50} 50 μ M) et fluconazole (CI_{50} 118 μ M) montré inhibition de métabolisme de l'imatinib qui pourrait avoir une pertinence clinique.

Imatinib était montré *dans vitro* à être un compétitif inhibiteur de marqueur substrats pour CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4/5. K_{je} les valeurs dans les microsomes hépatiques humains étaient respectivement de 27, 7,5 et 7,9 μ mol/l.

Maximale plasma concentration de imatinib dans les patients sont 2 à 4 μ mol/l, par conséquent un inhibition du CYP2D6 et/ou Médié par le CYP3A4/5 métabolisme de co-administré drogues est possible. Imatinib n'a pas interféré avec la biotransformation du 5-fluorouracile, mais il a inhibé le métabolisme du paclitaxel en raison de l'inhibition compétitive du CYP2C8 ($K_i = 34,7 \mu$ M). Ce K_{je} Cette valeur est bien supérieure aux taux plasmatiques attendus d'imatinib chez les patients, par conséquent aucune interaction n'est attendue lors de l'administration concomitante de 5-fluorouracile ou de paclitaxel et d'imatinib.

Élimination

Basé sur le récupération de composé(s) après un oral marqué au ^{14}C dose de l'imatinib, environ 81% de le dose était rétabli dans 7 jours dans fèces (68% de dose) et urine (13% de dose). L'imatinib inchangé représentait 25 % de la dose (5 % d'urine, 20 % de selles), le reste étant constitué de métabolites.

Pharmacocinétique du plasma

Après administration orale chez des volontaires sains, la $t_{1/2}$ était d'environ 18 heures, ce qui suggère qu'une fois par jour dosage est approprié. Le augmenter dans signifier AUC avec en augmentant dose était linéaire et dose proportionnelle comprise entre 25 et 1 000 mg d'imatinib après administration orale. Il n'y a eu aucun changement dans la cinétique de l'imatinib lors d'administrations répétées et l'accumulation était de 1,5 à 2,5 fois supérieure à l'état d'équilibre lorsqu'elle était administrée une fois par jour.

Pharmacocinétique dans ESSENTIEL les patients

Chez les patients atteints de GIST, l'exposition à l'état d'équilibre était 1,5 fois supérieure à celle observée chez les patients atteints de LMC pour la même dose (400 mg par jour). Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population préliminaire chez des patients atteints de GIST, trois variables (albumine, leucocytes et bilirubine) ont montré une relation statistiquement significative avec la pharmacocinétique de l'imatinib. Une diminution des valeurs d'albumine a entraîné une clairance réduite (CL/f) ; et des niveaux plus élevés de WBC ont conduit à une réduction de CL/f. Cependant, ces associations ne sont pas suffisamment prononcées à garantir l'ajustement de la dose. Dans cette population de patients, la présence de hépatite métastases pourrait potentiellement conduire à une insuffisance hépatique et réduire le métabolisme.

Population pharmacocinétique

Basé sur l'analyse pharmacocinétique dans LMC les patients, il était un petit effet de l'âge sur le volume de distribution (augmentation de 12 % chez les patients > 65 ans). On ne pense pas que ce changement soit cliniquement significatif. L'effet du poids corporel sur la clairance de l'imatinib est tel que pour un patient pesant 50 kg, la clairance moyenne devrait être de 8,5 l/h, tandis que pour un patient pesant 100 kg, la clairance sera de 11,8 l/h. Ces changements ne sont pas considérés suffisants pour justifier un ajustement de la dose en fonction du poids corporel. Il n'y a

aucun effet du sexe sur la cinétique de l'imatinib.

Pharmacocinétique dans enfants

Comme chez les patients adultes, l'imatinib a été rapidement absorbé après administration orale chez les patients pédiatriques dans les études de phase I et de phase II. Des doses de 260 et 340 mg/m²/jour chez les enfants ont permis d'obtenir la même exposition, respectivement, comme doses de 400 mg et 600 mg dans adulte les patients. Le comparaison de AUC₍₀₋₂₄₎ le jour 8 et le jour 1 à la dose de 340 mg/m²/jour ont révélé une accumulation de médicament 1,7 fois supérieure après une administration répétée une fois par jour.

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population regroupée chez des patients pédiatriques présentant des troubles hématologiques (LMC, Ph+LAL ou autres troubles hématologiques traités par l'imatinib), clairance de l'imatinib augmente avec l'augmentation de la surface corporelle (BSA). Après correction de l'effet BSA, d'autres données démographiques tel comme âge, corps poids et corps masse indice a fait pas avoir cliniquement significatif effets sur l'exposition à l'imatinib. L'analyse a confirmé que l'exposition à l'imatinib chez les patients pédiatriques recevant 260 mg/m² une fois par jour (ne dépassant pas 400 mg une fois par jour) ou 340 mg/m² une fois par jour (ne dépassant pas 400 mg une fois par jour) 600 mg une fois par jour) étaient semblable à ceux dans patients adultes ayant reçu imatinib 400 mg ou 600 mg une fois par jour.

Organe fonction déficience

L'imatinib et ses métabolites ne sont pas excrétés de manière significative par les reins. Les patients atteints de modérée déficience de rénal fonction apparaître à avoir un plus haut plasma exposition que les patients avec une fonction rénale normale. L'augmentation est d'environ 1,5 à 2 fois, ce qui correspond à une augmentation de 1,5 fois de l'AGP plasmatique, à laquelle l'imatinib se lie fortement. La clairance libre de l'imatinib est probablement similaire entre les patients présentant une insuffisance rénale et ceux ayant une fonction rénale normale, puisque l'excrétion rénale ne représente qu'une voie d'élimination mineure de l'imatinib (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Bien que les résultats de l'analyse pharmacocinétique aient montré une variation considérable entre les sujets, le signifier exposition à imatinib a fait pas augmenter dans les patients avec variable degrés de dysfonctionnement hépatique par rapport aux patients ayant une fonction hépatique normale (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.8).

5.3 Préclinique données de sécurité

Le préclinique sécurité profil de imatinib était évalué dans les rats, chiens, singes et lapins.

Plusieurs dose toxicité études révélaient bénin à hématologique modérée changements dans les rats, chiens et les singes, accompagnés de modifications de la moelle osseuse chez les rats et les chiens.

Le foie était un organe cible chez le rat et le chien. Augmentations légères à

modérées des transaminases et légères diminutions du cholestérol, des triglycérides, protéines totales et des niveaux d'albumine ont été observés dans les deux espèces. Non histopathologique changements étaient vu dans rat foie. Grave foie toxicité était observé dans chiens traité pendant 2 semaines, avec des enzymes hépatiques élevées, une nécrose hépatocellulaire, une nécrose des voies biliaires et une hyperplasie des voies biliaires.

Rénal toxicité était observé dans singes traité pour 2 semaines, avec focal minéralisation et dilatation des tubules rénaux et de la néphrose tubulaire. Une augmentation de l'urée sanguine (BUN) et de la créatinine a été observée chez plusieurs de ces animaux. Chez le rat, une hyperplasie de l'épithélium transitionnel de la papille rénale et de la vessie a été observée à des doses $\geq$ 6 mg/kg au cours de l'étude de 13 semaines, sans modification des paramètres sériques ou urinaires. Un taux accru d'infections opportunistes a été observé avec le traitement chronique par l'imatinib.

Chez un singe de 39 semaines étude, pas de NOAEL (pas observé niveau d'effet nocif) était établi à la dose la plus faible de 15 mg/kg, environ un tiers le dose humaine maximale de 800 mg basé sur le corps surface. Traitement abouti dans détérioration de normalement supprimé paludéen infections dans ces animaux.

Imatinib était pas considéré génotoxique quand testé dans un *in vitro* essai de cellules bactériennes *in vitro* (Ames test), un test *in vitro* sur cellules de mammifères (lymphome de souris) et un test *in vivo* du micronoyau de rat. Des effets génotoxiques positifs ont été obtenus pour l'imatinib dans un test *in*

vitro sur cellules de mammifères (ovaire de hamster chinois) pour déterminer la clastogénicité (aberration chromosomique) en présence d'une activation métabolique. Deux intermédiaires de la fabrication processus, lequel sont aussi présent dans le final produit, sont positif pour la mutagenèse dans le test d'Ames. L'un de ces intermédiaires s'est également révélé positif dans le test du lymphome de souris.

Dans une étude de fertilité, dans des rats mâles ont reçu une dose pendant 70 jours avant accouplement, testiculaire et Le poids de l'épididyme et le pourcentage de spermatozoïdes mobiles ont diminué à 60 mg/kg, soit approximativement égal à la dose clinique maximale de 800 mg/jour, basée sur la surface corporelle. Cela n'a pas été observé à des doses ≤ 20 mg/kg. Une réduction légère à modérée de la spermatogenèse a également été observée chez le chien à des doses orales ≤ 30 mg/kg. Quand une femme les rats étaient dosé 14 jours avant à accouplement et à travers à gestationnel jour 6, là était Non effet sur l'accouplement ou sur le nombre de femelles gravides. À la dose de 60 mg/kg, les rats femelles présentaient des lésions fœtales post-implantation significatives. perte et une réduction nombre de fœtus vivants. Cela n'a pas été vu à des doses ≤ 20 mg/kg.

Dans un oral pré- et postnatal développement étude dans les rats, rouge vaginal décharge était noté dans le 45 mg/kg/jour groupe sur soit le jour 14 ou jour 15 de gestation. Au même dose, le nombre de chiots mort-nés comme ainsi que ceux en train de mourir entre post-partum jours 0 et 4 était augmenté. Dans le F1 _ progéniture, à Au même niveau de dose, les poids corporels moyens ont été réduits depuis la

naissance jusqu'au sacrifice final et le nombre de portées atteignant le critère de séparation préputiale a été légèrement diminué. F1 – la fertilité n'a pas été affectée, tandis qu'une augmentation du nombre de résorptions et une diminution du nombre de fœtus viables ont été notées à 45 mg/kg/jour. Le aucun effet observé niveau (Noël) pour à la fois la maternelle les animaux et le F₁ génération était de 15 mg/kg/jour (un quart de la dose humaine maximale de 800 mg).

L'imatinib était tératogène chez le rat lorsqu'il était administré au cours de l'organogenèse à des doses ≥ 100 mg/kg, approximativement égales à la dose clinique maximale de 800 mg/jour, basée sur la surface corporelle. Tératogène effets inclus exencéphalie ou encéphalocèle, absent/réduit frontal et absent os pariétaux. Ces effets n'ont pas été observés à des doses ≤ 30 mg/kg.

Non nouveau cible organes étaient identifié dans le rat juvénile développement toxicologie étude (jour 10 à 70 post-partum) par rapport aux organes cibles connus chez le rat adulte. Dans l'étude de toxicologie juvénile, des effets sur la croissance, un retard dans l'ouverture vaginale et la séparation préputiale ont été observés à environ 0,3 à 2 fois l'exposition pédiatrique moyenne à la dose recommandée la plus élevée de 340 mg/m². De plus, une mortalité a été observée chez les animaux juvéniles (autour de la phase de sevrage) à environ 2 fois l'exposition pédiatrique moyenne à la dose recommandée la plus élevée de 340 mg/m².

Dans le 2 ans rat cancérogénicité étude administration de imatinib à 15, 30 et

60 mg/kg/jour a entraîné une réduction statistiquement significative de la longévité des mâles à 60 mg/kg/jour et des femelles à ≥ 30 mg/kg/jour. L'examen histopathologique des défunts a révélé une cardiomyopathie (les deux sexes), chronique progressive néphropathie (femelles) et préputial glande papillome comme principal causes de la mort ou les raisons du sacrifice. Les organes cibles des modifications néoplasiques étaient les reins, la vessie, l'urètre, les glandes préputiales et clitoridiennes, l'intestin grêle, les glandes parathyroïdes, les glandes surrénales et l'estomac non glandulaire.

Des papillomes/carcinomes de la glande préputiale/clitoridienne ont été observés à partir de 30 mg/kg/jour, ce qui représente environ 0,5 ou 0,3 fois le humain tous les jours exposition (basé sur AUC) à 400 mg/jour ou 800 mg/jour, respectivement, et 0,4 fois l'exposition quotidienne chez les enfants (sur la base de l'ASC) à 340 mg/m²/jour. La dose sans effet observé (NOEL) était de 15 mg/kg/jour. Les adénomes/carcinomes rénaux, les papillomes de la vessie et de l'urètre, les adénocarcinomes de l'intestin grêle, les adénomes des glandes parathyroïdes, les tumeurs médullaires bénignes et malignes des glandes surrénales et les papillomes/carcinomes non glandulaires de l'estomac ont été notés à la dose de 60 mg/kg/ jour, ce qui représente environ 1.7 ou 1 fois le humain tous les jours exposition (basé sur AUC) à 400 mg/jour ou 800 mg/jour, respectivement, et 1,2 fois l'exposition quotidienne chez les enfants (sur la base de l'ASC) à 340 mg/m²/jour. La dose sans effet observé (NOEL) était de 30 mg/kg/jour.

Le mécanisme et pertinence de ces résultats dans le rat cancérogénicité étude

pour humains sont pas encore clarifié.

Les lésions non néoplasiques non identifiées dans les études précliniques antérieures concernaient le système cardiovasculaire, le pancréas, endocrine organes et dents. Le la plupart important changements inclus cardiaque hypertrophie et une dilatation, conduisant à des signes d'insuffisance cardiaque chez certains animaux.

Le actif substance imatinib démontre un environnemental risque pour sédiment organismes.

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

6. PHARMACEUTIQUE PARTICULIERS

6.1 Liste de excipients

Capsule contenu: Cellulose microcristallin

Crospovidone

magnésium

stéarate

Silice colloïdal, anhydre

Capsule coque : Gélatine

Oxyde de fer rouge

(E172) Fer oxyde,

jaune (E172)

Dioxyde de titane

(E171)

Impression encre : Fer oxyde, rouge (E172)

Gomme laque

6.2 Incompatibilités

Pas en vigueur.

6.3 Étagère vie

2 ans

6.4 Spécial précautions pour stockage

Faire pas magasin au-dessus de 30 °C .

Magasin dans le original paquet dans commande à protéger depuis humidité.

6.5 Nature et Contenu de récipient

PVC/aluminium ampoules

Packs contenant 24, 48, 96, 120 et 180

gélules. Toutes les présentations ne

peuvent pas être commercialisées.

6.6 Spécial précautions pour élimination

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

N'importe lequel inutilisé médicinal produit ou déchets matériel devrait être disposé de dans conformité avec exigences locales .

7. COMMERCIALISATION AUTORISATION TITULAIRE

Novartis Europharm
Bâtiment Vista Limité
Orme Parc, Merrion
Route Dublin 4
Irlande

8. COMMERCIALISATION AUTORISATION NOMBRES)

EU/1/01/198/ 002-006

9. DATE DE D'ABORD AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE LE AUTORISATION

Date de d'abord autorisation: 07
Novembre 2001 Date du dernier
renouvellement : 07 novembre 2006

10. DATE DE RÉVISION DE LE TEXTE

BLOFRA

FRAPHARMA

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

Détaillé information sur ce médicinal produit est disponible sur le site web de le
européen Agence du médicament

BLOFRA

FRAPHARMA

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

A. EMBALLER BROCHURE

Emballer brochure: Information pour le utilisateur**BLOFRA 100 mg dur gélules**

imatinib

Lire tous de ce brochure soigneusement avant toi commencer prise ce médecine parce que il contient des informations importantes pour vous.

- Garder ce brochure. Toi peut besoin à lire il encore.
- Si toi avoir n'importe lequel plus loin des questions, demander ton médecin, pharmacien ou infirmière.
- Ce médecine a a été prescrit pour toi seulement. Faire pas passer il sur à autres. Il peut nuire eux, même si leurs signes de maladie sont les mêmes que les vôtres.
- Si toi obtenir n'importe lequel côté effets, parler à ton médecin, pharmacien ou infirmière. Ce comprend n'importe lequel effets secondaires possibles non répertoriés dans cette notice. Voir la rubrique 4.

Quoi est dans ce dépliant

1. Quoi BLOFRA est et qu'est-ce que c'est est utilisé pour
2. Quoi toi besoin à savoir avant toi prendre BLOFRA
3. Comment à prendre BLOFRA
4. Possible côté effets
5. Comment à magasin BLOFRA
6. Contenu de le paquet et autre information

1. Quoi BLOFRA est et quoi il est utilisé pour

BLOFRA est un médicament contenant une active substance appelée imatinib. Ce médicament travaille par inhiber la croissance de cellules anormales dans les maladies énumérées ci-dessous. Ceux-ci incluent certains types de cancer.

BLOFRA est un traitement pour adultes et enfants pour:

- **Leucémie myéloïde chronique (LMC).** La leucémie est un cancer des globules blancs. Ces globules blancs généralement aide le corps à lutter infection. Chronique myéloïde leucémie est un formulaire de leucémie dans laquelle certains globules blancs anormaux (appelés cellules myéloïdes) commencent à se développer de manière incontrôlée.
- **Leucémie lymphoblastique aiguë à chromosome Philadelphie positif (LAL à pH positif) .** La leucémie est un cancer des globules blancs. Ces globules blancs aide généralement le corps pour combattre l'infection. Aigu lymphoblastique leucémie est un formulaire de leucémie dans lequel certain blanc anormal cellules (nommé lymphoblastes) commencer croissance dehors de contrôle. BLOFRA inhibe la croissance de ces cellules.

BLOFRA est aussi un traitement pour adultes pour:

- **Maladies myélodysplasiques/myéloprolifératives (MDS/MPD).** Il s'agit d'un groupe de maladies du sang dans lequel quelques sang cellules commencer croissance dehors de contrôle. BLOFRA inhibe le

- croissance de ces cellules dans un certain sous-type de ces maladies.
- **Syndrome hyperéosinophile (SHE) et/ou leucémie chronique à éosinophiles (CEL).** Ceux-ci sont sang maladies dans lequel quelques sang cellules (nommé éosinophiles) commencer croissance dehors de contrôle. BLOFRA inhibe la croissance de ces cellules dans un certain sous-type de ces maladies.
 - **Gastro-intestinal stromal tumeurs (ESSENTIEL).** ESSENTIEL est un cancer de le estomac et intestins. Elle résulte d'une croissance cellulaire incontrôlée des tissus de soutien de ces organes.
 - **Dermatofibrosarcome protubérants (DFSP).** DFSP est un cancer de le tissu sous le peau dans laquelle certaines cellules commencent à se développer de manière incontrôlée. BLOFRA inhibe la croissance de ces cellules.

Dans le repos de ce brochure, nous volonté utiliser le abréviations quand parler à propos ces maladies.

Si toi avoir n'importe lequel des questions à propos comment BLOFRA fonctionne ou pourquoi ce médecine a a été prescrit pour vous, demandez à votre médecin.

2. **Quoi toi besoin à sais avant toi prendre BLOFRA**

BLOFRA volonté seulement être prescrit à toi par un médecin avec expérience dans médicaments à traiter le sang cancers ou tumeurs solides.

Suivre tous ton médecins instructions soigneusement, même si ils différer

depuis le général informations contenues dans cette notice.

Faire pas prendre BLOFRA

- si toi sont allergique à imatinib ou n'importe lequel de le autre ingrédients de ce médecine (répertorié à la rubrique 6).

Si ce s'applique à toi, **dire ton médecin sans prise BLOFRA.**

Si toi pense toi peut être allergique mais sont pas bien sûr, demander ton médecin pour obtenir des conseils.

Avertissements et précautions

Parler à ton médecin avant prendre BLOFRA :

- si toi avoir ou avoir jamais avait un foie, rein ou problème cardiaque .
- si toi sont prise le médecine lévothyroxine parce que ton thyroïde a a été supprimé.
- si toi avoir jamais avait ou pourrait maintenant avoir un hépatite B

infection. Ce est parce que BLOFRA pourrait provoquer une hépatite B à devenir actif encore, lequel peut être fatal dans quelques cas. Les patients volonté être soigneusement vérifié par leur médecin pour panneaux de ce infection avant traitement est commencé.

- si toi expérience des ecchymoses, saignement, fièvre, fatigue et confusion quand prise BLOFRA, contactez votre médecin. Ce peut être un signe de dommage à sang navires connu comme thrombotique microangiopathie (MAT).

Si n'importe lequel de ces appliquer à toi, **dire ton médecin avant prendre du BLOFRA.**

Toi peut devenir plus sensible à le soleil alors que prendre du BLOFRA. Il est important pour couverture zones de la peau exposées au soleil et utilisez un écran solaire avec un indice de protection solaire (FPS) élevé. Ces précautions

s'appliquent également aux enfants.

Pendant traitement avec BLOFRA, dire ton médecin droit loin si toi mettre sur poids très rapidement. BLOFRA peut provoquer une rétention d'eau dans votre corps (rétention d'eau sévère).

Alors que toi sont prise BLOFRA, ton médecin volonté régulièrement vérifier si le médecine est fonctionnement. Vous subirez également des analyses de sang et serez pesé régulièrement.

Enfants et adolescents

BLOFRA est aussi un traitement pour enfants avec LMC. Là est Non expérience dans enfants avec LMC moins de 2 ans. Il existe une expérience limitée chez les enfants atteints de LAL à pH positif et une expérience très limitée chez les enfants atteints de MDS/MPD, DFSP, GIST et HES/CEL.

Quelques enfants et adolescents prise BLOFRA peut avoir Ralentissez que normale croissance. Le médecin surveillera la croissance lors de visites régulières.

Autre médicaments et BLOFRA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris médicaments obtenu sans un ordonnance (tel comme paracétamol) et y compris les plantes médicinales (comme le millepertuis). Certains médicaments peuvent interférer avec l'effet de BLOFRA lorsqu'ils sont pris. ensemble. Ils peut augmenter ou diminuer l'effet du BLOFRA, soit en tête à des effets

secondaires accrus ou à rendre BLOFRA moins efficace. BLOFRA peut faire la même chose avec d'autres médicaments.

Dire ton médecin si tu es en utilisant médicaments que prévenir le formation de sang caillots.

Grossesse, allaitement maternel et la fertilité

- Si toi sont enceinte ou allaitement maternel, pense toi peut être enceinte ou sont planification à avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- BLOFRA n'est pas recommandé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue, car cela pourrait nuire à votre bébé. Ton médecin volonté discuter avec toi le possible des risques de prise BLOFRA pendant grossesse.
- Femmes OMS pourrait devenir enceinte sont informé à utiliser efficace la contraception pendant traitement et pendant 15 jours après la fin du traitement.
- Faire pas allaiter pendant le traitement avec BLOFRA et pour 15 jours après fin traitement, comme cela pourrait nuire à votre bébé.
- Les patients OMS sont concerné à propos leur la fertilité alors que prendre du BLOFRA sont informé à consulter avec leur médecin.

Conduite et en utilisant Machines

Toi peut sentir vertigineux ou somnolent ou obtenir flou vision alors que prise ce médecine. Si ce arrive, faire ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines jusqu'à ce que vous vous sentiez à nouveau bien.

3. **Comment à prendre BLOFRA**

Ton médecin a prescrit BLOFRA parce que toi souffrir depuis un sérieux condition. BLOFRA peut aide toi pour lutter contre cette condition.

Cependant, toujours prendre ce médecine exactement comme ton médecin ou le pharmacien a dit toi. Il est Il est important que vous le fassiez aussi longtemps que votre médecin ou votre pharmacien vous le demande. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien si vous n'êtes pas sûr.

Faire pas arrêt prise BLOFRA sauf si ton médecin raconte toi à. Si toi sont pas capable à prendre le médecine comme votre médecin vous l'a prescrit ou si vous estimez que vous n'en avez plus besoin, contactez immédiatement votre médecin.

Comment beaucoup**BLOFRA à prendre****Utilisation chez les****adultes**

Ton médecin volonté dire toi exactement comment beaucoup gélules de BLOFRA à prendre.

- **Si toi sont être traité pour LMC :**
En fonction, dépendemment sur ton condition le habituel départ dose est soit 400 mg ou 600 mg :
 - **400 mg** à être pris comme 4 capsules **une fois** un jour.
 - **600 mg** à être pris comme 6 capsules **une fois** un jour.
- **Si toi sont être traité pour ESSENTIEL:**
Le départ dose est 400 mg, à être pris comme 4 gélules **une fois** un jour.

Pour LMC et ESSENTIEL, ton médecin peut prescrire un plus haut ou inférieur dose en fonction sur comment toi répondre au traitement. Si votre dose quotidienne est de 800 mg (8 gélules), tu devrais prendre 4 gélules le matin et 4 gélules le soir.

- **Si toi sont être traité pour Ph positif TOUS:**
Le départ dose est 600 mg à être pris comme 6 gélules **une fois** un jour.
- **Si toi sont être traité pour MDS/MPD :**
Le départ dose est 400 mg, à être pris comme 4 gélules **une fois** un jour.
- **Si toi sont être traité pour HES/CEL :**
Le départ dose est 100 mg, à être pris comme un capsule **une fois** un jour. Ton médecin peut décider augmenter la dose à 400 mg, à prendre sous forme de 4 gélules **une fois** par jour, en fonction de votre réponse au traitement.

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

- **Si toi sont être traité pour DFSP :**
Le dose est 800 mg par jour (8 gélules), à être pris comme 4 gélules dans le matin et 4 gélules le soir.

Utiliser dans enfants et adolescents

Le médecin vous indiquera combien de gélules de BLOFRA donner à votre enfant. La quantité de BLOFRA administrée volonté dépendre sur ton de l'enfant condition, corps poids et hauteur. Le total tous les jours dose dans les enfants ne doivent pas dépasser 800 mg avec CML et 600 mg avec Ph+ALL. Le traitement peut être administré à votre enfant en une seule dose quotidienne ou bien la dose quotidienne peut être divisée en deux administrations (la moitié le matin et l'autre le soir).

Quand et comment à prendre BLOFRA

- **Prendre BLOFRA avec un repas.** Ce volonté aide protéger toi depuis estomac problèmes quand prendre du BLOFRA.
- **Avaler le gélules entier avec un grand verre de eau.** Faire pas ouvrir ou écraser le gélules sauf si vous avez des difficultés à avaler (par exemple chez les enfants).
- Si toi sont incapable à avaler le les gélules, toi peut ouvrir eux en haut et verser le poudre dans un verre d'eau plate ou de jus de pomme.
- Si toi sont un femme OMS est enceinte ou pourrait obtenir enceinte et sont en essayant à ouvrir le gélules, vous devez manipuler le contenu avec prudence afin d'éviter tout contact peau-œil ou inhalation. Vous devez vous laver les mains immédiatement après avoir ouvert les gélules.

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

Comment long à prendre BLOFRA

Garder prise BLOFRA chaque jour pour comme long comme ton médecin raconte toi.

Si tu prendre plus BLOFRA que tu devrais

Si toi avoir accidentellement pris aussi beaucoup les gélules, parler à ton docteur **hétéro loin** . Toi peut nécessitent des soins médicaux. Emportez le paquet de médicaments avec vous.

Si tu oublier à prendre BLOFRA

- Si toi oublier un dose, prendre il comme bientôt comme toi souviens-toi. Cependant si il est presque temps pour le prochaine dose, sautez la dose oubliée.
- Alors continuer avec ton horaire normal .
- Faire pas prendre un double dose à faire en haut un oublié dose.

Si toi avoir n'importe lequel plus loin des questions sur le utiliser de ce médecine, demander ton médecin, pharmacien ou une infirmière.

4. Possible côté effets

Comme tous médicaments, ce médecine peut cause côté effets, bien que pas tout le monde obtient eux. Ils sont généralement légères à modérées.

Quelques côté effets peut être sérieux. Dire ton médecin droit loin si toi obtenir n'importe lequel de les éléments suivants : Très fréquent (peut affecter plus de 1 personne sur 10) **ou fréquent** (peut affecter jusqu'à à 1 personne sur 10) :

- **Rapide poids gagner.** BLOFRA peut cause ton corps à retenir eau (grave rétention d'eau).

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

- Panneaux de infection tel comme fièvre, grave des frissons, douloureux la gorge ou bouche ulcères. BLOFRA peut réduire le nombre de globules blancs, vous pourriez donc contracter des infections plus facilement.
- Inattendu saignement ou ecchymoses (quand toi avoir pas blesser toi-même).

Rare (peut affecter en haut à 1 dans 100 personnes) **ou rare** (peut affecter à 1 dans 1 000 personnes):

- Poitrine douleur, irrégulier cœur rythme (panneaux de cœur problèmes).
- Toux, ayant difficulté respiration ou douloureux respiration (panneaux de poumon problèmes).
- Sentiment étourdi, vertigineux ou évanouissement (panneaux de faible sang pression).
- Sentiment malade (nausée), avec perte de appétit, couleur foncée urine, jaune peau ou yeux (panneaux de problèmes de foie).
- Éruption cutanée, rouge peau avec ampoules sur le lèvres, yeux, peau ou bouche, peeling peau, fièvre, soulevé rouge ou des taches cutanées violettes, des démangeaisons, une sensation de brûlure, une éruption pustuleuse (signes de problèmes cutanés).
- Grave abdominal douleur, sang dans ton vomir, selles ou urine, noir selles (panneaux de troubles gastro-intestinaux).
- Gravement diminué urine sortir, sentiment soif (panneaux de rein problèmes).
- Sentiment malade (nausée) avec diarrhée et vomissement, abdominal douleur ou fièvre (panneaux de problèmes intestinaux).
- Maux de tête sévères, faiblesse ou paralysie des membres ou du visage, difficulté à parler, perte soudaine de conscience (panneaux de nerveux système problèmes tel comme saignement ou gonflement dans crâne/cerveau).
- Pâle peau, sentiment fatigué et essoufflement et ayant sombre urine (panneaux de faible les niveaux de des globules rouges).
- Œil douleur ou détérioration dans vision, saignement dans le yeux.

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

- Douleur dans os ou les articulations (panneaux de ostéonécrose).
- Ampoules sur peau ou muqueux membrane (panneaux de pemphigus).
- Engourdi ou froid orteils et des doigts (panneaux de syndrome de Raynaud).
- Soudain gonflement et rougeur de le peau (signes de un peau infection appelée cellulite).
- Difficulté audiance.
- Muscle faiblesse et spasmes avec un anormal cœur rythme (panneaux de changements dans le montant de potassium dans votre sang).
- Des ecchymoses.
- Estomac douleur avec sentiment malade (nausée).
- Muscle spasmes avec un fièvre, rouge-marron urine, douleur ou faiblesse dans ton muscles (panneaux de problèmes musculaires).
- Pelvien douleur parfois avec nausée et vomissement, avec inattendu vaginal saignement, avoir le vertige ou évanouissement dû à un faible sang pression (signes de problèmes avec vos ovaires ou votre utérus).
- Nausées, essoufflement, rythme cardiaque irrégulier, urine trouble, fatigue et/ou gêne articulaire associé avec anormal laboratoire test résultats (par exemple. haut potassium, urique acide et taux de calcium et faibles taux de phosphore dans le sang).
- Sang caillots dans petit sang navires (thrombotique microangiopathie).

Pas connu (fréquence ne peut pas être estimé depuis le disponible données):

- Combinaison de un répandu grave éruption cutanée, sentiment malade, fièvre, haut niveau de certain blanc cellules sanguines ou peau ou yeux jaunes (signes de jaunisse) avec essoufflement, douleur/inconfort thoracique, diminution importante du débit urinaire et sensation de soif, etc. (signes d'une réaction allergique liée au traitement).
- Chronique insuffisance rénale .
- Récurrence (réactivation) de l'hépatite B infection quand toi avoir avait hépatite B dans le passé (une infection du foie).

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

Si toi obtenir n'importe lequel de le au-dessus de, **dis ton médecin droit loin.**

Autre côté effets Peut inclure:

Très commun (peut affecter plus que 1 dans dix personnes):

- Mal de tête ou sentiment fatigué.
- Sentiment malade (nausée), être malade (vomissement), diarrhée ou indigestion.
- Éruption cutanée.
- Muscle crampes ou articulation, muscle ou os douleur, pendant BLOFRA traitement ou après toi avoir arrêté de prendre du BLOFRA.
- Gonflement tel comme rond ton chevilles ou bouffi yeux.
- Poids gagner.

Si n'importe lequel de ces affecte toi gravement, **dire ton médecin .**

Commun (peut affecter à 1 dans dix personnes):

- Anorexie, poids perte ou un perturbé sens de goût.
- Sentiment vertigineux ou faible.
- Difficulté dans dormir (insomnie).
- Décharge depuis le œil avec démangeaison, rougeur et gonflement (conjonctivite), aqueux yeux ou avoir une vision floue.
- du nez .
- Douleur ou gonflement dans ton abdomen, flatulence, brûlures d'estomac ou constipation.
- Démangeaison.
- Inhabituel cheveux perte ou amincissement.
- Engourdissement de le mains ou les pieds.
- Bouche ulcères.
- Articulation douleur avec gonflement.
- Sec bouche, sec peau ou œil sec.
- Diminué ou augmenté peau sensibilité.
- Chaud des bouffées de chaleur, des frissons ou nuit des sueurs.

Si n'importe lequel de ces affecte toi gravement, **dire ton médecin.**

Rare (peut affecter à 1 dans 100 personnes) :

- Dououreux rouge des grumeaux sur le peau, peau douleur, peau rougissant (inflammation de gras tissu sous la peau).

- Toux, nez qui coule ou bouché, sensation de lourdeur ou une douleur sur pressage la zone au-dessus des yeux ou sur le côtés de le nez, nasale congestion, les éternuements, douloureux gorge, avec ou sans mal de tête (signes d'infection des voies respiratoires supérieures).
- Céphalée sévère ressentie comme une douleur lancinante ou une sensation de pulsation, généralement d'un côté de la tête et souvent accompagné par nausée, vomissement et sensibilité à lumière ou son (panneaux de migraine).
- Semblable à la grippe symptômes (grippe).
- Douleur ou brûlant sensation alors que qui passe urine, augmenté corps température, douleur dans aine ou région pelvienne, urine rouge ou brune ou trouble (signes d'infection des voies urinaires).
- Douleur et gonflement de ton les articulations (panneaux de arthralgie).
- UN constante sentiment de tristesse et perte de intérêt, lequel s'arrête toi portant dehors ton activités normales (signes de dépression).
- UN sentiment de appréhension et inquiétude le long de avec physique symptômes tel comme martèlement cœur, transpiration, tremblements, bouche sèche (signes d'anxiété).
- Somnolence/somnolence/excessive dormir.
- Tremblant ou précaire mouvements (tremblement).
- Mémoire déficience.
- Accablant exhorter à se déplacer le jambes (agité syndrome des jambes).
- Audience des bruits (par exemple sonnerie, bourdonnement) dans le oreilles que avoir Non externe source (acouphène).
- Haut sang pression (hypertension).
- Rots/éructations.
- Inflammation de les lèvres.
- Difficulté avaler.
- Augmenté transpiration.
- de la peau .
- Fragile clous.
- Rouge bosses ou à tête blanche boutons autour le racines de le cheveux,

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

peut-être avec douleur, démangeaison ou sensation de brûlure (signes d'inflammation des follicules pileux, également appelée folliculite).

- Peau éruption cutanée avec écaillage ou peeling (exfoliant dermatite).
- Sein élargissement (peut se produire dans Hommes ou des femmes).
- Terne douleur et/ou sentiment de lourdeur dans le testicules ou inférieur abdomen, douleur pendant miction, rapports sexuels ou éjaculation, sang dans les urines (signes d'œdème des testicules).
- Incapacité à obtenir ou garder un érection (érectile dysfonctionnement).
- Lourd ou irrégulier périodes menstruelles .
- Difficulté atteindre/maintenir sexuel éveil.
- Diminué désir sexuel .
- Mamelon douleur.
- En général sentiment indisposé (malaise).
- Viral infection tel comme froid douloureux.
- Inférieur dos douleur résultant depuis trouble rénal .
- Augmenté fréquence de qui passe urine.
- Augmenter dans appétit.
- Douleur ou brûlant sensation dans supérieur abdomen et/ou poitrine (brûlures d'estomac), nausée, vomissement, reflux acide, sensation de satiété et ballonnements, selles noires (signes d'ulcère d'estomac).
- Articulation et raideur musculaire .
- Anormal laboratoire test résultats.

Si n'importe lequel de ces affecte toi gravement, **dire ton médecin.**

Rare (peut affecter à 1 dans 1 000 personnes):

- Confusion.
- Un épisode de spasme(s) et réduit conscience (convulsions).
- des ongles .

Pas connu (fréquence ne peut pas être estimé depuis le disponible données):

- Rougissant et/ou gonflement sur le paumes de le mains et semelles de le pieds qui peut être accompagné d'une sensation de picotement et d'une douleur brûlante.
- Douloureux et/ou cloquant peau lésions.

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

- Ralentissement de croissance dans enfants et adolescents. Si n'importe lequel de ces affecte toi gravement, **dire ton médecin.**

Rapports de Effets secondaires

Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmière. Cela inclut tous les effets secondaires possibles non répertoriés dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets secondaires directement via le reporting national. système répertorié dans annexe V. _ Par rapport côté effets toi peut aide fournir plus information sur la sécurité de ce médicament.

5. Comment à magasin BLOFRA

- Garder ce médecine dehors de le vue et atteindre de enfants.
- Faire pas utiliser ce médecine après le expiration date lequel est déclaré sur le carton après EXP.
- Faire pas magasin au-dessus de 30°C.
- Magasin dans le original emballer dans commande à protéger depuis humidité.
- Faire pas utiliser n'importe lequel emballer ça est endommagé ou montre panneaux de falsification.
- Faire pas lancer loin n'importe lequel médicaments via Eaux usées ou ménage déchets. Demander ton pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l' environnement.

6. Contenu de le paquet et les autres informations

Quoi BLOFRA contient

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

- Le actif substance est imatinib mésiler. Chaque capsule de BLOFRA contient 100mg imatinib (comme mésilate).
- Les autres composants sont la cellulose microcristalline, la crospovidone, le stéarate de magnésium et la silice colloïdale anhydre. L'enveloppe de la capsule est composée de gélatine, d'oxyde de fer rouge (E172), de jaune fer oxyde (E172) et titane dioxyde (E171). Le impression encre est composé de rouge oxyde de fer (E172) et gomme-laque.

Quoi BLOFRA regards comme et Contenu de le paquet

BLOFRA 100 mg gélules sont orange à grisâtre-orange et marqué « NVR SI". Ils contenir un blanc à la poudre jaune.

Ils sont fourni dans paquets contenant 24, 48, 96, 120 ou 180 les gélules, mais ces peut pas tous être disponible dans votre pays.

Emballer brochure: Information pour le utilisateur

BLOFRA 100 mg pelliculé
comprimés BLOFRA 400 mg
pelliculé comprimés d'imatinib

Lire tous de ce brochure soigneusement avant toi commencer prise ce médecine parce que il contient des informations importantes pour vous.

- Garder ce brochure. Toi peut besoin à lire il encore.
- Si toi avoir n'importe lequel plus loin des questions, demander ton médecin, pharmacien ou infirmière.
- Ce médecine a a été prescrit pour toi seulement. Faire pas passer il sur à autres. Il peut nuire eux, même si leurs signes de maladie sont les mêmes que les vôtres.
- Si toi obtenir n'importe lequel côté effets, parler à ton médecin, pharmacien ou infirmière. Ce comprend n'importe lequel effets secondaires possibles non répertoriés dans cette notice. Voir la rubrique 4.

Quoi est dans ce dépliant

1. Quoi BLOFRA est et qu'est-ce que c'est est utilisé pour
2. Quoi toi besoin à savoir avant toi prendre BLOFRA
3. Comment à prendre BLOFRA
4. Possible côté effets
5. Comment à magasin BLOFRA
6. Contenu de le paquet et autre information

1. Quoi BLOFRA est et quoi il est utilisé pour

BLOFRA est un médicament contenant une active substance appelé imatinib. Ce médicament travaille par inhiber la croissance de cellules anormales dans les maladies énumérées ci-dessous. Ceux-ci incluent certains types de cancer.

BLOFRA est un traitement pour adultes et enfants pour:

- **Leucémie myéloïde chronique (LMC).** La leucémie est un cancer des globules blancs. Ces globules blancs généralement aide le corps à lutte infection. Chronique myéloïde leucémie est un formulaire de leucémie dans laquelle certains globules blancs anormaux (appelés cellules myéloïdes) commencent à se développer de manière incontrôlée.
- **Leucémie lymphoblastique aiguë à chromosome Philadelphie positif (LAL à pH positif) .** La leucémie est une cancer des globules blancs. Ces globules blancs aide généralement le corps pour combattre l'infection. Aigu lymphoblastique leucémie est un formulaire de leucémie dans lequel certain blanc anormal cellules (nommé lymphoblastes) commencer croissance dehors de contrôle. BLOFRA inhibe le croissance de ces cellules.

BLOFRA est aussi un traitement pour adultes pour:

- **Maladies myélodysplasiques/myéloprolifératives (MDS/MPD).** Il s'agit d'un groupe de maladies du sang dans lequel quelques sang

cellules commencer croissance dehors de contrôle. BLOFRA inhibe le croissance de ces cellules dans un certain sous-type de ces maladies.

- **Syndrome hyperéosinophile (SHE) et/ou leucémie chronique à éosinophiles (CEL).** Ceux-ci sont sang maladies dans lequel quelques sang cellules (nommé éosinophiles) commencer croissance dehors de contrôle. BLOFRA inhibe la croissance de ces cellules dans un certain sous-type de ces maladies.
- **Gastro-intestinal stromal tumeurs (ESSENTIEL).** ESSENTIEL est un cancer de le estomac et intestins. Elle résulte d'une croissance cellulaire incontrôlée des tissus de soutien de ces organes.
- **Dermatofibrosarcome protubérants (DFSP).** DFSP est un cancer de le tissu sous le peau dans laquelle certaines cellules commencent à se développer de manière incontrôlée. BLOFRA inhibe la croissance de ces cellules.

Dans le repos de ce brochure, nous volonté utiliser le abréviations quand parler à propos ces maladies.

Si toi avoir n'importe lequel des questions à propos comment BLOFRA travaux ou pourquoi ce médecine a a été prescrit pour vous, demandez à votre médecin.

2. **Quoi toi besoin à sais avant toi prendre BLOFRA**

BLOFRA volonté seulement être prescrit à toi par un médecin avec expérience dans médicaments à traiter le sang cancers ou tumeurs solides.

BLOFRA

FRAPHARMA

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

Suivre tout votre médecins instructions soigneusement, même si ils différer depuis le général informations contenues dans cette notice.

Faire pas prendre BLOFRA

- si toi sont allergique à imatinib ou n'importe lequel de le autre ingrédients de ce médecine (répertorié à la rubrique 6).

Si ce s'applique à toi, **dire ton médecin sans prise BLOFRA.**

Si toi pense toi peut être allergique mais sont pas bien sûr, demander ton médecin pour obtenir des conseils.

Avertissements et précautions

Parler à ton médecin avant prendre BLOFRA :

- si toi avoir ou avoir jamais avait un foie, rein ou problème cardiaque .
- si toi sont prise le médecine lévothyroxine parce que ta thyroïde a a été supprimé.
- si toi avoir jamais avait ou pourrait maintenant avoir un hépatite B infection. Ce est parce que BLOFRA pourrait provoquer une hépatite B à devenir actif encore, lequel peut être fatal dans quelques cas. Les patients volonté être soigneusement vérifié par leur médecin pour panneaux de ce infection avant traitement est commencé.
- si toi expérience des ecchymoses, saignement, fièvre, fatigue et confusion quand prise BLOFRA, contactez votre médecin. Ce peut être un signe de dommage à sang navires connu comme thrombotique microangiopathie (MAT).

Si n'importe lequel de ces appliquer à toi, **dire ton médecin avant prendre du BLOFRA.**

Toi peut devenir plus sensible à le soleil alors que prise BLOFRA. Il est important pour couverture zones de la peau exposées au soleil et utilisez un

écran solaire avec un indice de protection solaire (FPS) élevé. Ces précautions s'appliquent également aux enfants.

Pendant traitement avec BLOFRA, dire ton médecin droit loin si toi mettre sur poids très rapidement. BLOFRA peut provoquer une rétention d'eau dans votre corps (rétention d'eau sévère).

Alors que toi sont prise BLOFRA, ton médecin sera régulièrement vérifier si le médecine est fonctionnement. Vous subirez également des analyses de sang et serez pesé régulièrement.

Enfants et adolescents

BLOFRA est aussi un traitement pour enfants avec LMC. Là est Non expérience dans enfants avec LMC moins de 2 ans. Il existe une expérience limitée chez les enfants atteints de LAL à pH positif et une expérience très limitée chez les enfants atteints de MDS/MPD, DFSP, GIST et HES/CEL.

Quelques enfants et adolescents prise BLOFRA peut avoir Ralentissez que normale croissance. Le médecin surveillera la croissance lors de visites régulières.

Autre médicaments et BLOFRA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris médicaments obtenu sans un ordonnance (tel comme paracétamol) et y compris les plantes médicinales (comme le millepertuis). Certains médicaments peuvent

interférer avec l'effet de BLOFRA lorsqu'ils sont pris ensemble. Ils peuvent augmenter ou diminuer l'effet du BLOFRA, soit en tête à des effets secondaires accrus ou à rendre BLOFRA moins efficace. BLOFRA peut faire la même chose avec d'autres médicaments.

Dire ton médecin si tu es en utilisant médicaments que prévenir le formation de sang caillots.

Grossesse, allaitement maternel et la fertilité

- Si toi sont enceinte ou allaitement maternel, pense toi peut être enceinte ou sont planification à avoir un bébé, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.
- BLOFRA n'est pas recommandé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue, car cela pourrait nuire à votre bébé. Ton médecin volonté discuter avec toi le possible des risques de prise BLOFRA pendant grossesse.
- Femmes OMS pourrait devenir enceinte sont informé à utiliser efficace la contraception pendant traitement et pendant 15 jours après la fin du traitement.
- Faire pas allaiter pendant le traitement avec BLOFRA et pour 15 jours après fin traitement, comme cela pourrait nuire à votre bébé.
- Les patients OMS sont concerné à propos leur la fertilité alors que prendre du BLOFRA sont informé à consulter avec leur médecin.

Conduite et en utilisant Machines

Toi peut sentir vertigineux ou somnolent ou obtenir flou vision alors que prise ce médecine. Si ce arrive, faire ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines jusqu'à ce que vous vous sentiez à nouveau bien.

3. Comment à prendre BLOFRA

Ton médecin a prescrit BLOFRA parce que toi souffrir depuis un sérieux condition. BLOFRA peut aide toi pour lutter contre cette condition.

Cependant, toujours prendre ce médecine exactement comme ton médecin ou pharmacien a dit toi. Il est important que vous le fassiez aussi longtemps que votre médecin ou votre pharmacien vous le demande. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien si vous n'êtes pas sûr.

Faire pas arrêt prise BLOFRA sauf si ton médecin raconte toi à. Si toi sont pas capable à prendre le médecine comme votre médecin vous l'a prescrit ou si vous estimez que vous n'en avez plus besoin, contactez immédiatement votre médecin.

Comment beaucoup

BLOFRA à prendre

Utilisation chez les

adultes

Ton médecin volonté dire toi exactement comment beaucoup comprimés de BLOFRA à prendre.

- **Si toi sont être traité pour LMC :**
En fonction, dépendemment sur ton condition le habituel départ dose est soit **400 mg** ou **600 mg** à être pris
une fois un jour.

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

- **Si toi sont être traité pour ESSENTIEL:**

Le départ dose est 400 mg, à être pris **une fois** un jour.

Pour LMC et ESSENTIEL, ton médecin peut prescrire un plus haut ou inférieur dose en fonction, dépendemment sur comment toi répondre au traitement. Si votre dose quotidienne est de 800 mg, vous devez prendre 400 mg le matin et 400 mg le soir.

- **Si toi sont être traité pour Ph positif TOUS:**

Le départ dose est 600 mg à être pris **une fois** un jour.

- **Si toi sont être traité pour MDS/MPD :**

Le départ dose est 400 mg à être pris **une fois** un jour.

- **Si toi sont être traité pour HES/CEL :**

Le départ dose est 100 mg, à être pris **une fois** un jour. Ton médecin peut décider à augmenter la dose à 400 mg, à prendre **une fois** par jour, en fonction de votre réponse au traitement.

- **Si toi sont être traité pour DFSP :**

Le dose est 800 mg par jour, à être pris comme 400 mg dans le matin et 400 mg dans le soirée.

UN 400 mg dose peut être pris soit comme 1 comprimé de 400 mg ou 4 comprimés de 100 mg.

UN 600 mg dose peut être pris soit comme 1 comprimé de 400 mg plus 2 comprimés de 100 mg ou comme 1 tablette de 400 mg plus la moitié de 1 comprimé de 400 mg.

Le comprimés peut être divisé dans moitié par rupture le long de le score doubler.

Utiliser dans enfants et adolescents

Le médecin volonté dire toi comment beaucoup comprimés de BLOFRA à donner à ton enfant. Le montant de BLOFRA Le montant dépendra de l'état de santé, du poids et de la taille de votre enfant. La dose quotidienne totale chez l'enfant ne doit pas dépasser 800 mg pour la LMC et 600 mg pour la Ph+LAL. Le traitement peut être administré à votre enfant en une seule dose quotidienne ou bien la dose quotidienne peut être divisée en deux administrations (la moitié le matin et l'autre le soir).

Quand et comment à prendre BLOFRA

- **Prendre BLOFRA avec un repas.** Ce volonté aide protéger toi depuis estomac problèmes quand prendre du BLOFRA.
- **Avaler le comprimés entier avec un grand verre de eau.**

Si toi sont incapable à avaler le comprimés, toi peut dissoudre eux dans un verre de toujours eau ou pomme jus:

- Utiliser à propos 50 ml pour chaque 100 mg tablette ou 200 ml pour chaque 400 mg tablette.
- Remuer avec un cuillère jusqu'à le comprimés avoir complètement dissous.
- Une fois le tablette a dissous, boire tout dans le verre droit loin.

Traces de les comprimés dissous peuvent rester dans le verre.

Comment long à prendre BLOFRA

Garder prise BLOFRA chaque jour pour comme long comme ton médecin raconte toi.

Si tu prendre plus BLOFRA que tu devrais

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

Si toi avoir accidentellement pris aussi beaucoup comprimés, parler à ton docteur **hétéro loin** . Toi peut nécessitent des soins médicaux. Emportez le paquet de médicaments avec vous.

Si tu oublier à prendre BLOFRA

- Si toi oublier un dose, prendre il comme bientôt comme toi souviens-toi. Cependant si il est presque temps pour le prochaine dose, sautez la dose oubliée.
- Alors continuer avec ton horaire normal .
- Faire pas prendre un double dose à faire en haut un oublié dose.

Si toi avoir n'importe lequel plus loin des questions sur le utiliser de ce médecine, demander ton médecin, pharmacien ou une infirmière.

4. Possible côté effets

Comme tous médicaments, ce médecine peut cause côté effets, bien que pas tout le monde obtient eux. Ils sont généralement légères à modérées.

Quelques côté effets peut être sérieux. Dire ton médecin droit loin si toi obtenir n'importe lequel de le suivants : Très fréquent (peut affecter plus de

1 personne sur 10) **ou fréquent** (peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Rapide poids gagner. BLOFRA peut cause ton corps à retenir eau (grave rétention d'eau).
- Panneaux de infection tel comme fièvre, grave des frissons, douloureux gorge ou bouche ulcères. BLOFRA peut réduire le nombre de globules blancs, vous pourriez donc contracter des infections plus facilement.

- Inattendu saignement ou ecchymoses (quand toi avoir pas blesser toi-même).
- Rare** (peut affecter en haut à 1 dans 100 personnes) **ou rare** (peut affecter à 1 dans 1 000 personnes):
- Poitrine douleur, irrégulier cœur rythme (panneaux de cœur problèmes).
 - Toux, ayant difficulté respiration ou douloureux respiration (panneaux de poumon problèmes).
 - Sentiment étourdi, vertigineux ou évanouissement (panneaux de faible sang pression).
 - Sentiment malade (nausée), avec perte de appétit, couleur foncée urine, jaune peau ou yeux (panneaux de problèmes de foie).
 - Éruption cutanée, rouge peau avec ampoules sur le lèvres, yeux, peau ou bouche, peeling peau, fièvre, soulevé rouge ou des taches cutanées violettes, des démangeaisons, une sensation de brûlure, une éruption pustuleuse (signes de problèmes cutanés).
 - Grave abdominal douleur, sang dans ton vomir, selles ou urine, noire selles (panneaux de troubles gastro-intestinaux).
 - Gravement diminué urine sortir, sentiment soif (panneaux de rein problèmes).
 - Sentiment malade (nausée) avec diarrhée et vomissement, abdominal douleur ou fièvre (panneaux de problèmes intestinaux).
 - Maux de tête sévères, faiblesse ou paralysie des membres ou du visage, difficulté à parler, perte soudaine de conscience (panneaux de nerveux système problèmes tel comme saignement ou gonflement dans crâne/cerveau).
 - Pâle peau, sentiment fatigué et essoufflement et ayant sombre urine (panneaux de faible les niveaux de des globules rouges).
 - Œil douleur ou détérioration dans vision, saignement dans le yeux.
 - Douleur dans os ou les articulations (panneaux de ostéonécrose).
 - Ampoules sur peau ou muqueux membrane (panneaux de pemphigus).
 - Engourdi ou froid orteils et des doigts (panneaux de syndrome de Raynaud).
 - Soudain gonflement et rougeur de le peau (signes de un peau infection appelée cellulite).
 - Difficulté audience.

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

- Muscle faiblesse et spasmes avec un anormal cœur rythme (panneaux de changements dans le montant de potassium dans votre sang).
- Des ecchymoses.
- Estomac douleur avec sentiment malade (nausée).
- Muscle spasmes avec un fièvre, rouge-marron urine, douleur ou faiblesse dans ton muscles (panneaux de problèmes musculaires).
- Pelvien douleur parfois avec nausée et vomissement, avec inattendu vaginal saignement, avoir le vertige ou évanouissement dû à un faible sang pression (signes de problèmes avec vos ovaires ou votre utérus).
- Nausées, essoufflement, rythme cardiaque irrégulier, urine trouble, fatigue et/ou gêne articulaire associé avec anormal laboratoire test résultats (par exemple. haut potassium, urique acide et taux de calcium et faibles taux de phosphore dans le sang).
- Sang caillots dans petit sang navires (thrombotique microangiopathie).

Pas connu (fréquence ne peut pas être estimé depuis le disponible données):

- Combinaison de un répandu grave éruption cutanée, sentiment malade, fièvre, haut niveau de certain blanc cellules sanguines ou peau ou yeux jaunes (signes de jaunisse) avec essoufflement, douleur/inconfort thoracique, diminution importante du débit urinaire et sensation de soif, etc. (signes d'une réaction allergique liée au traitement).
- Chronique insuffisance rénale .
- Récurrence (réactivation) de hépatite B infection quand toi avoir avait hépatite B dans le passé (une infection du foie).

Si toi obtenir n'importe lequel de le au-dessus de, **dis ton médecin droit loin.**

Autre côté effets Peut inclure:

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

Très commun (peut affecter plus que 1 dans dix personnes):

- Mal de tête ou sentiment fatigué.
- Sentiment malade (nausée), être malade (vomissement), diarrhée ou indigestion.
- Éruption cutanée.
- Muscle crampes ou articulation, muscle ou os douleur, pendant BLOFRA traitement ou après toi avoir arrêté de prendre du BLOFRA.
- Gonflement tel comme rond ton chevilles ou bouffi yeux.
- Poids gagner.

Si n'importe lequel de ces affecte toi gravement, **dire ton médecin**.

Commun (peut affecter à 1 dans dix personnes):

- Anorexie, poids perte ou un perturbé sens de goût.
- Sentiment vertigineux ou faible.
- Difficulté dans dormir (insomnie).
- Décharge depuis le œil avec démangeaison, rougeur et gonflement (conjonctivite), aqueux yeux ou avoir une vision floue.
- du nez.
- Douleur ou gonflement dans ton abdomen, flatulence, brûlures d'estomac ou constipation.
- Démangeaison.
- Inhabituel cheveux perte ou amincissement.
- Engourdissement de le mains ou les pieds.
- Bouche ulcères.
- Articulation douleur avec gonflement.
- Sec bouche, sec peau ou œil sec.
- Diminué ou augmenté peau sensibilité.
- Chaud des bouffées de chaleur, des frissons ou nuit des sueurs.

Si n'importe lequel de ces affecte toi gravement, **dire ton médecin**.

Rare (peut affecter à 1 dans 100 personnes) :

- Douloureux rouge des grumeaux sur le peau, peau douleur, peau rougissant (inflammation de gras tissu sous la peau).
- Toux, nez qui coule ou bouché, sensation de lourdeur ou une douleur sur pressage la zone au-dessus des yeux ou sur le côtés de le nez, nasale congestion, les éternuements, douloureux gorge, avec ou sans mal de tête

(signes d'infection des voies respiratoires supérieures).

- Céphalée sévère ressentie comme une douleur lancinante ou une sensation de pulsation, généralement d'un côté de la tête et souvent accompagné par nausée, vomissement et sensibilité à lumière ou son (panneaux de migraine).
- Semblable à la grippe symptômes (grippe).
- Douleur ou brûlant sensation alors que qui passe urine, augmenté corps température, douleur dans aine ou région pelvienne, urine rouge ou brune ou trouble (signes d'infection des voies urinaires).
- Douleur et gonflement de ton les articulations (panneaux de arthralgie).
- UN constante sentiment de tristesse et perte de intérêt, lequel s'arrête toi portant dehors ton activités normales (signes de dépression).
- UN sentiment de appréhension et inquiétude le long de avec physique symptômes tel comme martèlement cœur, transpiration, tremblements, bouche sèche (signes d'anxiété).
- Somnolence/somnolence/excessive dormir.
- Tremblant ou précaire mouvements (tremblement).
- Mémoire déficience.
- Accablant exhorter à se déplacer le jambes (agité syndrome des jambes).
- Audience des bruits (par exemple sonnerie, bourdonnement) dans le oreilles que avoir Non externe source (acouphène).
- Haut sang pression (hypertension).

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

- Rots/éructations.
 - Inflammation de les lèvres.
 - Difficulté avaler.
 - Augmenté transpiration.
 - de la peau .
 - Fragile clous.
 - Rouge bosses ou à tête blanche boutons autour le racines de le cheveux, peut-être avec douleur, démangeaison ou sensation de brûlure (signes d'inflammation des follicules pileux, également appelée folliculite).
 - Peau éruption cutanée avec écaillage ou peeling (exfoliant dermatite).
 - Sein élargissement (peut se produire dans Hommes ou des femmes).
 - Terne douleur et/ou sentiment de lourdeur dans le testicules ou inférieur abdomen, douleur pendant miction, rapports sexuels ou éjaculation, sang dans les urines (signes d'œdème des testicules).
 - Incapacité à obtenir ou garder un érection (érectile dysfonctionnement).
 - Lourd ou irrégulier périodes menstruelles .
 - Difficulté atteindre/maintenir sexuel éveil.
 - Diminué désir sexuel .
 - Mamelon douleur.
 - En général sentiment indisposé (malaise).
 - Viral infection tel comme froid douloureux.
 - Inférieur dos douleur résultant depuis trouble rénal .
 - Augmenté fréquence de qui passe urine.
 - Augmenter dans appétit.
 - Douleur ou brûlant sensation dans supérieur abdomen et/ou poitrine (brûlures d'estomac), nausée, vomissement, reflux acide, sensation de satiété et ballonnements, selles noires (signes d'ulcère d'estomac).
 - Articulation et raideur musculaire .
 - Anormal laboratoire test résultats.
- Si n'importe lequel de ces affecte toi gravement, **dire ton médecin.**

Rare (peut affecter à 1 dans 1 000 personnes) :

- Confusion.
- Un épisode de spasme(s) et réduit conscience (convulsions).
- des ongles .

Imatinib 100 mg & Imatinib 400 mg

Pas connu (fréquence ne peut pas être estimé depuis le disponible données):

- Rougissant et/ou gonflement sur le paumes de le mains et semelles de le pieds qui peut être accompagné d'une sensation de picotement et d'une douleur brûlante.
- Douloureux et/ou cloquant peau lésions.
- Ralentissement de croissance dans

enfants et adolescents. Si n'importe

lequel de ces affecte toi gravement, **dire**

ton médecin.

Rapports de Effets secondaires

Si vous ressentez des effets secondaires, parlez-en à votre médecin, pharmacien ou infirmière. Cela inclut tous les effets secondaires possibles non répertoriés dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets secondaires directement via le reporting national. système répertorié dans annexe V. _ Par rapport côté effets toi peut aide fournir plus information sur la sécurité de ce médicament.

5. Comment à magasin BLOFRA

- Garder ce médecine dehors de le vue et atteindre de enfants.
- Faire pas utiliser ce médecine après le expiration date lequel est déclaré sur le carton après EXP.
- Stockage température
 - BLOFRA 100 mg pelliculé comprimés: Faire pas magasin au-dessus de 30°C.
 - BLOFRA 400 mg pelliculé comprimés: Magasin ci-dessous 25°C.
- Magasin dans le original emballer dans commande à protéger depuis humidité.
- Faire pas utiliser n'importe lequel paquet que est endommagé ou montre panneaux de falsification.
- Faire pas lancer loin n'importe lequel médicaments via Eaux usées ou

ménage déchets. Demander ton pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de le paquet et autre

informations Ce que contient BLOFRA

- Le actif substance est imatinib mésiler.
 - Chaque 100 mg tablette de BLOFRA contient 100 mg imatinib (comme mésilate).
 - Chaque 400 mg tablette de BLOFRA contient 400 mg imatinib (comme mésilate).
- Le autre ingrédients sont microcristallin cellulose, la crospovidone, l'hypermellose, stéarate de magnésium et silice colloïdale anhydre.
- Le tablette enrobage est fait de rouge fer oxyde (E172), jaune fer oxyde (E172), macrogol, talc et hypermellose.

Quoi BLOFRA regards comme et Contenu de le paquet

BLOFRA 100 mg pelliculé comprimés sont très sombre jaune à brun-orange rond comprimés.

BLOFRA 400 mg pelliculé comprimés sont très sombre jaune à brun-orange ovale comprimés.

Les comprimés sont présentés dans un flacon en plastique muni d'une fermeture de sécurité enfant. Chaque bouteille contient 30 pelliculé comprimés. Chaque papier carton contient. contient un bouteille. bouteille.