

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Egitinid, 100 mg, kapsułki, twarde

Egitinid, 400 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka zawiera 100 mg imatynibu (w postaci metanosulfonianu).

Każda kapsułka zawiera 400 mg imatynibu (w postaci metanosulfonianu).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

100 mg: Każda kapsułka zawiera 12,518 mg laktozy jednowodnej.

400 mg: Każda kapsułka zawiera 50,072 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda.

100 mg: pomarańczowy korpus i wieczko, rozmiar kapsułki "3".

400 mg: karmelowy korpus i wieczko, rozmiar kapsułki "00".

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Imatynib jest wskazany w leczeniu

- dzieci i młodzieży ze świeżo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (chronic myeloid leukaemia; CML) z chromosomem Philadelphia (bcr-abl, Ph+), którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szpiku jako leczenia pierwszego rzutu.
- dzieci i młodzieży z CML Ph+ w fazie przewlekłej, gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne lub w fazie akceleracji choroby, lub w przebiegu przełomu blastycznego.
- dorosłych pacjentów z CML Ph+ w fazie przełomu blastycznego.
- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w skojarzeniu z chemioterapią.
- dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL w monoterapii.
- dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (ang. myelodysplastic/myeloproliferate – MDS/MPD) związanymi z rearanzacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptor - PDGFR).
- dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (ang. Hypereosinophilic Syndrome-HES i /lub przewlekłą białaczką eozynofilową (ang. Chronic Eosinophilic Leukemia-CEL z rearanzacją FIP1L1-PDGFR α).

Nie oceniano wpływu imatynibu na wynik transplantacji szpiku.

Imatynib jest wskazany w

- leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry (ang. dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP) oraz dorosłych pacjentów z nawracającymi i/lub z przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego.

Skuteczność imatynibu u dorosłych oraz dzieci i młodzieży ustalono na podstawie całkowitych wskaźników odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej i przeżycia bez progresji w CML, współczynnika odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej w Ph+ ALL, MDS/MPD, współczynnika odpowiedzi hematologicznej w HES/CEL oraz na podstawie obiektywnego współczynnika odpowiedzi u dorosłych pacjentów z DFSP. Doświadczenie ze stosowaniem imatynibu u pacjentów z MDS/MPD związanymi z rearanżacją genu PDGFR jest bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Z wyjątkiem nowo zdiagnozowanej CML w fazie przewlekłej brak kontrolowanych badań klinicznych wykazujących korzyść kliniczną lub zwiększone przeżycie w tych wskazaniach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie powinien włączać lekarz mający doświadczenie w leczeniu pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi i mięsakami złośliwymi, jeśli w takim wskazaniu lek jest stosowany.

400 mg: w przypadku dawkowania innego niż 400 mg i 800 mg (patrz zalecenia dotyczące dawkowania poniżej) dostępne są kapsułki 100 mg.

Dawki 400 mg lub 600 mg należy podawać raz na dobę, natomiast dobową dawkę 800 mg należy podawać w dwóch dawkach po 400 mg, rano i wieczorem.

Ponieważ w badaniach na zwierzętach stwierdzono toksyczny wpływ na rozrodczość, a potencjalne ryzyko dla płodu ludzkiego nie jest znane, kobiety w wieku rozrodczym, które otwierają kapsułki należy poinstruować, żeby postępowały ostrożnie z ich zawartością i aby unikały kontaktu proszku ze skórą i oczami i aby go nie wdychały (patrz punkt 4.6). Po kontakcie z otwartymi kapsułkami należy natychmiast umyć ręce.

Dawkowanie w CML u dorosłych pacjentów

Zalecana dawka imatynibu u dorosłych pacjentów w CML w przebiegu przełomu blastycznego wynosi 600 mg/dobę.

Przełom blastyczny jest definiowany jako stan, w którym liczba blastów we krwi lub szpiku jest $\geq 30\%$ lub jako obecność ognisk pozaszpikowych choroby innych niż w wątrobie i śledzionie.

Czas trwania leczenia: W badaniach klinicznych leczenie imatynibem było kontynuowane do czasu progresji choroby. Nie badano wpływu zaprzestania leczenia po osiągnięciu pełnej odpowiedzi cytogenetycznej.

U pacjentów z przełomem blastycznym, u których nie występują poważne działania niepożądane ani poważna neutropenia lub trombocytopenia nie spowodowane białaczką można rozważyć zwiększenie dawki z 600 mg do maksymalnie 800 mg (dawka podawana jako 400 mg 2 razy na dobę) w następujących sytuacjach: postęp choroby (w dowolnym momencie); brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia; brak odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia; lub utrata osiągniętej uprzednio odpowiedzi hematologicznej i (lub) cytogenetycznej. Po zwiększeniu dawki należy uważnie obserwować pacjentów, ponieważ przy stosowaniu większych dawek możliwa jest większa częstość występowania działań niepożądanych.

Dawkowanie w CML u dzieci i młodzieży

Dawkowanie u dzieci należy ustalać na podstawie powierzchni ciała (mg/m^2). U dzieci w fazie przewlekłej CML i fazach zaawansowanych CML zaleca się dawkę $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ na dobę (nie należy przekraczać całkowitej dawki 800 mg). Lek można podawać w postaci jednej dawki na dobę lub można podzielić dawkę dobową na dwie części – jedną podawaną rano i drugą wieczorem. Zalecenia dotyczące dawkowania są oparte na stosowaniu u małej liczby pacjentów pediatrycznych (patrz punkty 5.1 i 5.2). Nie ma doświadczenia w leczeniu dzieci poniżej 2 lat.

U dzieci, u których nie występują poważne działania niepożądane ani poważna neutropenia lub trombocytopenia nie spowodowane białaczką, można rozważyć zwiększenie dawki z $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ do $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ na dobę (nie należy przekraczać całkowitej dawki 800 mg) w następujących przypadkach: postęp choroby (w dowolnym momencie); brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia; brak odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia; lub utrata osiągniętej uprzednio odpowiedzi hematologicznej i/lub cytogenetycznej. Po zwiększeniu dawki należy uważnie obserwować pacjentów, ponieważ przy stosowaniu większych dawek możliwa jest większa częstość występowania działań niepożądanych.

Dawkowanie w Ph+ ALL u dorosłych pacjentów

Zalecana dawka imatynibu to 600 mg/dobę u dorosłych pacjentów z Ph+ ALL. We wszystkich fazach leczenia konieczny jest nadzór hematologów doświadczonych w prowadzeniu pacjentów z tą chorobą.

Schemat dawkowania: Na podstawie istniejących danych, wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania imatynibu w dawce 600 mg na dobę w skojarzeniu z chemioterapią w fazie indukcji, konsolidacji i leczenia podtrzymującego (patrz punkt 5.1) u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną Ph+ ALL. Czas trwania leczenia imatynibem może różnić się w zależności od wybranego programu leczenia, jednak na ogół dłuższa ekspozycja na imatynib dawała lepsze wyniki.

Dla dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL monoterapia imatynibem w dawce 600 mg na dobę jest bezpieczna, skuteczna i może być stosowana do czasu wystąpienia progresji choroby.

Dawkowanie w Ph+ ALL u dzieci

Dawkowanie u dzieci należy ustalać na podstawie powierzchni ciała (mg/m^2 pc.). U dzieci z Ph+ ALL zaleca się dawkę dobową w wysokości $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ pc. (nie należy stosować dawki całkowitej większej niż 600 mg).

Dawkowanie w MDS/MPD

Zalecana dawka imatynibu to 400 mg/dobę u dorosłych pacjentów z MDS/MPD.

Czas trwania leczenia: W jedynym badaniu klinicznym przeprowadzonym do tej pory, leczenie imatynibem kontynuowano do chwili wystąpienia progresji choroby (patrz punkt 5.1). W momencie przeprowadzania analizy, mediana czasu leczenia wynosiła 47 miesięcy (24 dni-60 miesięcy).

Dawkowanie w HES/CEL

Zalecana dawka imatynibu wynosi 100 mg na dobę u dorosłych pacjentów z HES/CEL.

Można rozważyć zwiększenie dawki ze 100 mg do 400 mg przy braku reakcji niepożądanych na lek, jeśli badania wykażą niewystarczającą odpowiedź na leczenie.

Leczenie powinno być kontynuowane tak długo, jak długo pacjent odnosi z niego korzyść.

Dawkowanie w DFSP

U dorosłych pacjentów z DFSP zalecana dawka to 800 mg imatynibu na dobę.

Zmiana dawkowania w przypadku działań niepożądanych

Pozahematologiczne działania niepożądane

Jeśli podczas stosowania imatynibu wystąpią poważne pozahematologiczne działania niepożądane, leczenie należy wstrzymać do czasu ich ustąpienia. Potem, w razie potrzeby leczenie można wznowić w zależności od początkowego stopnia ciężkości zdarzenia niepożądanego.

Jeśli stężenie bilirubiny przekroczy 3-krotnie górną granicę normy obowiązującą w danym ośrodku lub aktywność aminotransferaz wątrobowych przekroczy 5-krotnie górną granicę normy obowiązującą w danym ośrodku, należy wstrzymać podawanie imatynibu do czasu, gdy stężenie bilirubiny powróci do wartości mniejszej niż 1,5-krotność górnej granicy normy, a aktywność aminotransferaz do wartości mniejszej niż 2,5-krotność górnej granicy normy. Następnie leczenie imatynibem można kontynuować stosując zmniejszone dawki dobowe. U dorosłych dawkę należy zmniejszyć z 400 mg do 300 mg lub z 600 mg do 400 mg, lub z 800 mg do 600 mg. U dzieci dawkę należy zmniejszyć z 340 mg/m² na dobę do 260 mg/m² na dobę .

Hematologiczne działania niepożądane

Zaleca się zmniejszenie dawki leku lub przerwanie leczenia w przypadku ciężkiej neutropenii lub trombocytopenii, zgodnie ze wskazówkami podanymi w poniższej tabeli.

Dostosowanie dawki u pacjentów z neutropenią lub trombocytopenią:

HES/CEL (dawka początkowa 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l i (lub) płytki krwi < 50 x 10 ⁹ /l	1. Przerwać podawanie imatynibu aż do chwili, gdy ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l a płytki krwi ≥ 75 x 10 ⁹ /l 2. Ponownie rozpocząć leczenie imatynibem w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego).
MDS/MPD (dawka początkowa 400 mg) i HES/CEL (w dawce 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l i (lub) płytki krwi < 50 x 10 ⁹ /l	1. Przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l i płytki krwi ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Ponownie rozpocząć leczenie imatynibem w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego). 3. W przypadku ponownego zmniejszenia ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l i (lub) płytek krwi < 50 x 10 ⁹ /l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania imatynibu w dawce zmniejszonej do 300 mg.
CML w fazie przewlekłej u dzieci i młodzieży (przy dawce 340 mg/m ²)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l i/lub liczba płytek < 50 x 10 ⁹ /l	1. Przerwać stosowanie imatynibu do czasu uzyskania ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l i liczby płytek ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Wznowić leczenie imatynibem w dawce stosowanej wcześniej (czyli przed wystąpieniem poważnego działania niepożądanego). 3. W razie ponownego wystąpienia ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l i/lub liczby płytek <

		50 x 10 ⁹ /l, należy powtórzyć krok 1. i wznowić leczenie imatynibem w zmniejszonej dawce 260 mg/m ² .
Przełom blastyczny i Ph+ ALL (dawka początkowa 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l i/lub liczba płytek < 10 x 10 ⁹ /l	1. Sprawdzić, czy cytopenia jest spowodowana białaczką (aspiracja lub biopsja szpiku kostnego). 2. Jeśli cytopenia nie jest związana z białaczką, należy zmniejszyć dawkę imatynibu do 400 mg. 3. Jeśli cytopenia utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dawkę należy zmniejszyć do 300 mg. 4. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 4 tygodni i nadal nie jest związany z białaczką, należy wstrzymać stosowanie imatynibu do czasu, uzyskania ANC ≥ 1 x 10 ⁹ /l i liczby płytek ≥ 20 x 10 ⁹ /l, a następnie wznowić leczenie w dawce 300 mg.
CML w fazie akceleracji i przełomu blastycznego u dzieci i młodzieży (dawka początkowa 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l i/lub liczba płytek < 10 x 10 ⁹ /l	1. Sprawdzić, czy cytopenia jest spowodowana białaczką (aspiracja lub biopsja szpiku kostnego). 2. Jeśli cytopenia nie jest związana z białaczką, zmniejszyć dawkę imatynibu do 260 mg/m ² . 3. Jeśli cytopenia utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dodatkowo zmniejszyć dawkę do 200 mg/m ² . 4. Jeśli cytopenia utrzymuje się przez okres 4 tygodni i nadal nie jest związana z białaczką, wstrzymać stosowanie imatynibu do czasu uzyskania ANC ≥ 1 x 10 ⁹ /l i liczby płytek ≥ 20 x 10 ⁹ /l, a następnie wznowić leczenie w dawce 200 mg/m ² .
DFSP (w dawce 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l i/lub liczba płytek < 50 x 10 ⁹ /l	1. Przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l i płytki krwi ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Wznowić leczenie imatynibem w dawce 600 mg. 3. W razie ponownego zmniejszenia ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l i (lub) płytek krwi < 50 x 10 ⁹ /l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania imatynibu w dawce zmniejszonej do 400 mg.
ANC = bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (absolute neutrophil count)		
^a Występujące po co najmniej 1 miesiącu leczenia		

Szczególne populacje pacjentów

Stosowanie u dzieci i młodzieży: Nie ma doświadczenia ze stosowaniem leku u dzieci z CML poniżej 2. roku życia oraz u dzieci z Ph+ALL w wieku poniżej 1 roku (patrz punkt 5.1).

Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci z MDS/MPD, DFSP i HES/CEL jest bardzo ograniczone.

W badaniach klinicznych nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności imatynibu u dzieci z MDS/MPD, DFSP i HES/CEL w wieku poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne opublikowane dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Niewydolność wątroby: Imatynib jest głównie metabolizowany przez wątrobę. Pacjentom z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby należy podawać minimalną zalecaną dawkę 400 mg na dobę. Dawkę tę można zmniejszyć w przypadku nietolerancji (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

Klasyfikacja zaburzeń czynności wątroby:

Zaburzenia czynności wątroby	Badania czynności wątroby
Łagodne	Bilirubina całkowita: = 1,5 GGN AspAT: > GGN (może być w normie lub < GGN, jeśli bilirubina całkowita > GGN)
Umiarkowane	Bilirubina całkowita: >1,5–3,0 GGN AspAT: dowolna wartość
Ciężkie	Bilirubina całkowita: >3–10 GGN AspAT: dowolna wartość

GGN = górna granica normy w danym ośrodku

AspAT = aminotransferaza asparaginianowa

Niewydolność nerek: Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub dializowani powinni otrzymywać jako dawkę początkową najmniejszą zalecaną dawkę 400 mg na dobę. U tych pacjentów zaleca się jednak zachowanie ostrożności. Dawka może zostać zmniejszona w przypadku nietolerancji. Jeśli dawka jest tolerowana, w razie braku skuteczności może zostać zwiększona (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku: Nie prowadzono specjalnych badań farmakokinetyki imatynibu u osób w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych, w których brało udział ponad 20% pacjentów powyżej 65 lat nie stwierdzono istotnych różnic farmakokinetycznych związanych z wiekiem. Nie ma konieczności specjalnego dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Zalecaną dawkę należy przyjmować doustnie podczas posiłku, popijając dużą szklanką wody, w celu zminimalizowania ryzyka podrażnienia przewodu pokarmowego.

Pacjentom (dzieci), którzy nie są zdolni połknąć kapsułek, można rozpuścić zawartość kapsułek w szklance niegazowanej wody lub soku jabłkowego. Zawiesinę należy podać natychmiast po jej przygotowaniu.

4. 3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku stosowania imatynibu równocześnie z innymi produktami leczniczymi możliwe jest występowanie interakcji. Należy zachować ostrożność podczas stosowania imatynibu z inhibitorami

proteazy, azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, niektórymi antybiotykami makrolidowymi (patrz punkt 4.5), substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np., cyklosporyna pimozyd, takrolimus, syrolimus, ergotamina, diergotamina, fentanyl, alfentanyl, terfenadyna, bortezomib, docetaksel, chinidyna) lub warfaryna i inne pochodne kumaryny (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne stosowanie imatynibu z innymi produktami leczniczymi, które indukują CYP3A4 (np. deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital lub ziele dziurawca *Hypericum perforatum*) może istotnie zmniejszać ekspozycję na imatynib, potencjalnie zwiększając ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Dlatego nie należy stosować jednocześnie silnych induktorów CYP3A4 i imatynibu (patrz punkt 4.5).

Niedoczynność tarczycy

W czasie leczenia imatynibem opisywano kliniczne przypadki niedoczynności tarczycy występujące u chorych po tyreoidektomii otrzymujących substytucyjne leczenie lewotyroksyną (patrz punkt 4.5). U takich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, ang. *thyroid stimulating hormone*).

Hepatotoksyczność

Metabolizm imatynibu zachodzi głównie w wątrobie, a tylko 13% jest wydalane przez nerki. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi) należy starannie monitorować obraz krwi obwodowej oraz aktywność enzymów wątrobowych (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2).

Podczas stosowania imatynibu obserwowano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym niewydolność wątroby oraz martwicę wątroby. W przypadku leczenia skojarzonego imatynibem i chemioterapią w dużych dawkach odnotowano zwiększenie częstości występowania ciężkich działań niepożądanych dotyczących wątroby. Należy dokładnie monitorować czynność wątroby w przypadku jednoczesnego stosowania imatynibu i schematów chemioterapii, o których wiadomo, że również mogą powodować zaburzenia czynności wątroby (patrz punkty 4.5 i 4.8).

Zatrzymanie płynów

U około 2,5% pacjentów z nowo rozpoznaną CML, przyjmujących imatynib, występowało znacznego stopnia zatrzymanie płynów (wysięk opłucnowy, obrzęki, obrzęk płuc, wodobrzusze, powierzchowny obrzęk). Dlatego wysoce wskazane jest regularne kontrolowanie wagi ciała pacjentów.

Nieoczekiwany, szybki przyrost wagi ciała należy dokładnie zdiagnozować i w razie konieczności zastosować odpowiednie leczenie wspomagające i inne działania terapeutyczne. W badaniach klinicznych stwierdzono zwiększenie liczby takich przypadków u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z chorobą serca w wywiadzie. W związku z tym należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniem czynności serca.

Pacjenci z chorobami serca

Pacjentów z chorobami serca, czynnikami ryzyka niewydolności serca lub niewydolnością nerek w wywiadzie należy starannie obserwować, a u każdego pacjenta z podmiotowymi lub przedmiotowymi objawami sugerującymi niewydolność serca lub niewydolność nerek należy przeprowadzić odpowiednią ocenę i leczenie.

U pacjentów z zespołem hipereozynofilowym z utajonym naciekaniami komórek zespołu hipereozynofilowego w obrębie mięśnia sercowego, występowanie pojedynczych przypadków wstrząsu kardiogenego/zaburzeń funkcji lewej komory było związane z degranulacją komórek zespołu hipereozynofilowego przy rozpoczęciu leczenia imatynibem. Donoszono, że stan ten jest odwracalny po podaniu glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym, zastosowaniu środków podtrzymujących krążenie i czasowym odstawieniu imatynibu. Ponieważ po zastosowaniu imatynibu sporadycznie zgłaszano działania niepożądane ze strony serca, należy przed rozpoczęciem leczenia

dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z leczeniem imatynibem w populacji z HES/CEL.

Zespoły mielodysplastyczne/ mieloproliferacyjne (MDS/MPD) z rearanzacją genu PDGFR mogą być związane z wysokim stężeniem eozynofilów. Dlatego u pacjentów z HES/CEL oraz u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi związanymi z wysokim stężeniem eozynofilów, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć przeprowadzenie konsultacji z kardiologiem, wykonanie echokardiogramu oraz oznaczenie stężenia troponiny w surowicy. Jeśli którykolwiek z wyników tych badań okaże się nieprawidłowy, należy rozważyć dalszą obserwację kardiologiczną i profilaktyczne zastosowanie glikokortykosteroidów układowych (1–2 mg/kg) przez jeden lub dwa tygodnie na początku leczenia, jednocześnie z podawaniem imatynibu.

Krwawienie z przewodu pokarmowego

Antralne poszerzenia naczyń (gastric antral vascular ectasia; GAVE), rzadka przyczyna krwawień z przewodu pokarmowego, były opisywane w okresie rejestracyjnym u chorych z przewlekłą białaczką szpikową (chronic myeloid leukemia; CML), ostrą białaczką szpikową (acute myeloid leukemia; AML) i innymi chorobami (patrz punkt 4.8). W razie potrzeby należy rozważyć zakończenie leczenia imatynibem.

Zespół rozpadu guza

Ze względu na możliwość wystąpienia zespołu rozpadu guza (tumour lysis syndrome; TLS), przed rozpoczęciem leczenia imatynibem zaleca się skorygowanie klinicznie istotnego odwodnienia oraz leczenie zmniejszające podwyższone stężenie kwasu moczowego (patrz punkt 4.8).

Badania laboratoryjne

W czasie terapii imatynibem należy regularnie wykonywać pełne badanie morfologii krwi. Leczenie pacjentów z CML imatynibem wiąże się z występowaniem neutropenii lub trombocytopenii. Występowanie niedoboru tych krwinek prawdopodobnie zależy jednak od stopnia zaawansowania choroby i jest częstsze u pacjentów w fazie akceleracji CML lub w przełomie blastycznym, niż u pacjentów w fazie przewlekłej CML. Leczenie imatynibem można przerwać lub zmniejszyć dawkę leku, zgodnie z zaleceniami zawartymi w punkcie 4.2.

U pacjentów otrzymujących imatynib należy regularnie oceniać czynność wątroby (aminotransferazy, bilirubina, fosfataza zasadowa).

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek całkowita ekspozycja osocza na imatynib wydaje się być większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek, prawdopodobnie na skutek zwiększonego stężenia alfa kwaśnej glikoproteiny (alpha-acid glycoprotein; AGP), białka wiążącego imatynib, u tych pacjentów. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy stosować minimalną dawkę początkową. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności. W przypadku nietolerancji dawkę można zmniejszyć (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Długotrwałe leczenie imatynibem może wiązać się z istotnym klinicznie pogorszeniem czynności nerek. W związku z tym czynność nerek należy ocenić przed włączeniem terapii imatynibem a następnie starannie kontrolować w czasie terapii, ze szczególnym zwróceniem uwagi na pacjentów, u których obecne są czynniki ryzyka niewydolności nerek. W przypadku stwierdzenia zaburzeń czynności nerek należy zastosować odpowiednie postępowanie i leczenie zgodnie ze standardowymi wytycznymi terapeutycznymi.

Dzieci i młodzież

Istnieją opisy przypadków dotyczące opóźnienia wzrostu u otrzymujących imatynib dzieci i młodzieży przed okresem dojrzewania. Odległy wpływ przedłużonego leczenia imatynibem na wzrost u dzieci

nie jest znany. W związku z tym w czasie leczenia imatynibem zaleca się ściśle monitorowanie wzrostu u dzieci (patrz punkt 4.8).

Laktoza

Egitinid zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami takimi jak nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy typu Lapp lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie imatynibu w osoczu:

Substancje hamujące aktywność izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 (np. inhibitory proteazy, takie jak indynawir, lopinawir/rytonawir, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, nelfinawir, boceprewir, azolowe leki przeciwgrzybicze, w tym ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, worykonazol, niektóre antybiotyki makrolidowe, takie jak erytromycyna, klarytromycyna i telitromycyna) mogą spowalniać metabolizm imatynibu i powodować zwiększenie jego stężenia. U osób zdrowych, u których imatynib podawano jednocześnie z pojedynczą dawką ketokonazolu (inhibitor CYP3A4) obserwowano znaczący wzrost ekspozycji na imatynib (średnie wartości C_{max} i AUC imatynibu wzrosły odpowiednio o 26% i 40%). W razie jednoczesnego stosowania imatynibu i inhibitorów rodziny CYP3A4 należy zachować ostrożność.

Substancje czynne, które mogą zmniejszać stężenie imatynibu w osoczu:

Substancje indukujące aktywność CYP3A4 mogą nasilać metabolizm imatynibu i zmniejszać stężenia imatynibu w osoczu. Jednoczesne stosowanie leków indukujących CYP3A4 (np.: deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital, fosfenytoina, prymidon lub ziele dziurawca *Hypericum perforatum*) mogą istotnie zmniejszyć ekspozycję na imatynib, potencjalnie zwiększając ryzyko niepowodzenia terapeutycznego.

Wcześniejsze wielokrotne podawanie ryfampicyny w dawce 600 mg z następczym podaniem pojedynczej dawki imatynibu 400 mg powodowało zmniejszenie C_{max} i AUC(0-∞) odpowiednio o co najmniej 54% i 74% względem wartości uzyskanych bez uprzedniego podawania ryfampicyny. Podobne wyniki obserwowano u pacjentów z glejakami złośliwymi leczonych imatynibem podczas przyjmowania leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy (enzyme-inducing anti-epileptic drugs; EIAED), takich jak karbamazepina, okskarbazepina i fenytoina. Pole pod krzywą (area under the curve AUC) zależności stężenia imatynibu w osoczu od czasu zmniejszyło się o 73% w porównaniu z pacjentami nie przyjmującymi leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy. Należy unikać stosowania ryfampicyny lub innych silnych induktorów CYP3A4 jednocześnie z imatynibem.

Substancje czynne, których stężenie w osoczu może ulec zmianie pod wpływem imatynibu

Imatynib powoduje zwiększenie średnich wartości C_{max} i AUC simwastatyny (substratu CYP3A4) odpowiednio 2- oraz 3,5-krotnie. Wskazuje to na hamowanie aktywności CYP3A4 przez imatynib. Dlatego zaleca się ostrożność w razie jednoczesnego podawania imatynibu z substratami CYP3A4 o wąskim zakresie dawek terapeutycznych (np., cyklosporyna, pimozyd, takrolimus, syrolimus, ergotamina, diergotamina, fentanyl, alfentanyl, terfenadyna, bortezomib, docetaksel i chinidyna). Imatynib może zwiększać stężenie innych leków metabolizowanych przez CYP3A4 (np. triazolobenzodiazepin, blokerów kanału wapniowego z grupy dihydropirydyny, niektórych inhibitorów reduktazy HMG-CoA czyli statyn i innych leków).

Ponieważ znane jest zwiększone ryzyko krwawienia związane z zastosowaniem imatynibu (np. krwotok), pacjenci, u których wymagane jest stosowanie leków przeciwzakrzepowych powinni otrzymywać heparynę niskocząsteczkową lub heparynę standardową, zamiast pochodnych kumaryny, takich jak warfaryna.

In vitro imatynib hamuje aktywność izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450 w stężeniach podobnych do tych, które mają wpływ na aktywność CYP3A4. Imatynib w dawce 400 mg podawanej dwa razy na dobę wykazuje działanie hamujące metabolizm metoprololu zależny od CYP2D6, przy czym C_{max} i AUC metoprololu jest zwiększone o około 23% (90%CI [1,16-1,30]). Wydaje się, że jeśli imatynib jest stosowany równocześnie z substratami CYP2D6, modyfikacja dawki nie jest konieczna, jednak zaleca się ostrożność w przypadku substratów CYP2D6 o wąskim indeksie terapeutycznym, takich jak metoprolol. U pacjentów leczonych metoprololem należy rozważyć monitorowanie kliniczne.

In vitro imatynib hamuje O-glukuronidację paracetamolu przy wartości K_i 58,5 mikromola/l. Tego zjawiska nie obserwowano *in vivo* po podaniu imatynibu w dawce 400 mg i paracetamolu w dawce 1000 mg. Większe dawki imatynibu i paracetamolu nie były badane.

W związku z tym należy zachować ostrożność stosując jednocześnie duże dawki imatynibu i paracetamolu.

U pacjentów po usunięciu gruczołu tarczycowego otrzymujących lewotyroksynę całkowita ekspozycja osocza na lewotyroksynę może się zmniejszać przy jednoczesnym podawaniu imatynibu (patrz punkt 4.4). Dlatego też zalecana jest ostrożność. Mechanizm obserwowanej interakcji nie jest jednak obecnie znany.

Istnieją kliniczne doświadczenia w jednoczesnym stosowaniu imatynibu i chemioterapii u pacjentów z Ph+ ALL (patrz punkt 5.1), ale interakcje międzylekowe między imatynibem a chemioterapeutykami nie zostały dobrze scharakteryzowane. Działania niepożądane związane ze stosowaniem imatynibu, np. hepatotoksyczność, mielosupresja lub inne, mogą się nasilać. Donoszono, że jednoczesne stosowanie z L-asparaginazą może wiązać się ze zwiększeniem hepatotoksyczności (patrz punkt 4.8). W związku z tym jednoczesne stosowanie imatynibu wymaga szczególnej ostrożności.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą być poinformowane o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia.

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania imatynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały jednak szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla płodu nie jest znane. Imatynibu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli lek jest stosowany u kobiety ciężarnej, pacjentka musi być poinformowana o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Informacje dotyczące przenikania imatynibu do mleka matki są ograniczone. Badania z udziałem dwóch kobiet karmiących wykazały, że zarówno imatynib, jak i jego czynny metabolit mogą przenikać do mleka matki. Stosunek stężenia w mleku do stężenia w osoczu, badany u jednej z pacjentek wynosił 0,5 dla imatynibu i 0,9 dla metabolitu, co sugeruje większe przenikanie metabolitu do mleka. Biorąc pod uwagę połączone stężenie imatynibu i metabolitu oraz maksymalne dzienne spożycie mleka przez niemowlęta, przewiduje się, że całkowita ekspozycja powinna być mała (~10% dawki leczniczej). Jednakże, ponieważ skutki narażenia niemowlęcia na małe dawki imatynibu są nieznane, kobiety stosujące imatynib nie powinny karmić piersią.

Płodność

W badaniach nieklinicznych wykazano brak wpływu na płodność samców i samic szczura (patrz

punkt 5.3). Nie prowadzono badań z udziałem pacjentów otrzymujących imatynib, dotyczących wpływu leku na płodność i gametogenezę. Pacjenci obawiający się o swoją płodność w czasie leczenia imatynibem powinni skonsultować się z lekarzem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Pacjentów należy uprzedzić, że w czasie leczenia imatynibem mogą wystąpić u nich takie działania niepożądane, jak zawroty głowy, zaburzenia widzenia lub senność. Dlatego zaleca się ostrożność w czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Pacjenci w zaawansowanym stadium nowotworów złośliwych mogą mieć cały szereg objawów, które sprawiają, że ustalenie przyczyny reakcji niepożądanych może być trudne z uwagi na różnorodność objawów związanych z chorobą podstawową, jej postępowaniem i jednoczesnym przyjmowaniem licznych produktów leczniczych.

W badaniach klinicznych z CML przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych leku odnotowano u 2,4% pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą, u 4% pacjentów w późnym okresie fazy przewlekłej, u których terapia interferonem okazała się nieskuteczna, u 4% pacjentów w fazie akceleracji choroby po niepowodzeniu terapii interferonem oraz u 5% pacjentów z przełomem blastycznym po niepowodzeniu terapii interferonem.

Działania niepożądane były podobne we wszystkich wskazaniach poza dwoma wyjątkami. U pacjentów z CML obserwowano więcej przypadków mielosupresji, niż u pacjentów z GIST, co jest prawdopodobnie związane z chorobą podstawową. W badaniu z udziałem pacjentów z nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami GIST u 7 pacjentów (5%) wystąpiły objawy niepożądane w stopniu 3 lub 4 według CTC (ang. CTC.- Common Toxicity Criteria) w postaci krwawienia z przewodu pokarmowego (3 pacjentów), krwawienia wewnątrz guza (3 pacjentów) lub obydwu rodzajów krwawień (1 pacjent). Umieszczenie guza w przewodzie pokarmowym może być przyczyną krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4). Krwawienia z przewodu pokarmowego i krwawienia wewnątrz guza mogą być ciężkie i czasami mogą zakończyć się zgonem. Do najczęściej opisywanych ($\geq 10\%$) reakcji niepożądanych związanych z lekiem należały: niewielkie nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, zmęczenie, ból mięśni, skurcze mięśni i wysypka. We wszystkich badaniach często stwierdzane były powierzchowne obrzęki, opisywane głównie jako obrzęki w okolicy oczodołu lub obrzęki kończyn dolnych. Obrzęki te rzadko jednak były bardzo nasilone i ustępowały po podaniu leków moczopędnych lub innych środków lub po zmniejszeniu dawki imatynibu.

Po podaniu imatynibu w skojarzeniu z chemioterapią w dużych dawkach u pacjentów z Ph+ ALL obserwowano przemijające działanie uszkadzające wątrobę w postaci podwyższonej aktywności aminotransferaz i hiperbilirubinemii. Biorąc pod uwagę ograniczoną bazę danych o bezpieczeństwie, zdarzenia niepożądane zgłaszane do tej pory u dzieci są zgodne z profilem bezpieczeństwa znanym u dorosłych pacjentów z Ph+ ALL. Dane dotyczące bezpieczeństwa u dzieci z Ph+ ALL są bardzo ograniczone, jednak nie odnotowano żadnych nowych kwestii związanych z bezpieczeństwem.

Różnorodne działania niepożądane, takie jak: wysięk opłucnowy, wodobrzusze, obrzęk płuc i gwałtowne zwiększenie masy ciała w obecności lub bez obecności obrzęków powierzchniowych można ogólnie opisać jako „zatrzymanie płynów”. Działania te najczęściej ustępują po tymczasowym odstawieniu imatynibu oraz podaniu diuretyków i innych środków pomocniczych. Niektóre z wyżej wymienionych działań niepożądanych mogą być jednak poważne lub stanowić bezpośrednie zagrożenie dla życia - opisano kilka przypadków zgonów pacjentów w przełomie blastycznym, spowodowanych wysiękiem opłucnowym, zastoinową niewydolnością serca i niewydolnością nerek.

W badaniach klinicznych u pacjentów pediatrycznych nie stwierdzono szczególnych działań niepożądanych.

Działania niepożądane

Poniżej podano wykaz objawów niepożądanych, które występowały częściej niż w pojedynczych przypadkach. Objawy te przedstawiono wg klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do < 1000), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane przedstawiono według częstości ich występowania, zaczynając od najczęstszych.

Działania niepożądane i częstość ich występowania zostały przedstawione w Tabeli 1

Tabela 1. Tabelaiczne zestawienie działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
<i>Niezbyt często:</i>	Zakażenia wirusem <i>Herpes zoster</i> , <i>Herpes simplex</i> , zapalenie nosogardła, zapalenie płuc ¹ , zapalenie zatok, zapalenie tkanki łącznej, zakażenia górnych dróg oddechowych, grypa, zakażenia układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica
<i>Rzadko:</i>	Zakażenie grzybicze
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
<i>Rzadko:</i>	Zespół rozpadu guza
<i>Nieznana:</i>	Krwotok z guza/martwica guza*
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Nieznana:</i>	Wstrząs anafilaktyczny*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Bardzo często:</i>	Neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość
<i>Często:</i>	Pancytopenia, neutropenia z gorączką
<i>Niezbyt często:</i>	Trombocytoza, limfopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, eozynofilia, powiększenie węzłów chłonnych
<i>Rzadko:</i>	Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
<i>Często:</i>	Jadłowstręt
<i>Niezbyt często:</i>	Hipokaliemia, zwiększony apetyt, hipofosfatemia, zmniejszony apetyt, odwodnienie, dna, hiperurykemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, hiponatremia
<i>Rzadko:</i>	Hiperkaliemia, hipomagnezemia
Zaburzenia psychiczne	
<i>Często:</i>	Bezsenna
<i>Niezbyt często:</i>	Depresja, osłabienie popędu płciowego, lęk
<i>Rzadko:</i>	Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Bardzo często:</i>	Ból głowy
<i>Często:</i>	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica
<i>Niezbyt często:</i>	Migrena, senność, omdlenia, neuropatia obwodowa, zaburzenia pamięci, rwa kulszowa, zespół niespokojnych nóg, drzenie, krwotok mózgowy
<i>Rzadko:</i>	Zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego, drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego
<i>Nieznana:</i>	Obrzęk mózgu*
Zaburzenia oka	

<i>Często:</i>	Obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówek, suchość oka, nieostre widzenie
<i>Niezbyt często:</i>	Podrażnienie oka, ból oka, obrzęk oczodołu, krwotok twardówkowy, krwotok z siatkówki, zapalenie powiek, obrzęk płamki
<i>Rzadko:</i>	Zaćma, jaskra, tarcza zastoinowa
<i>Nieznana:</i>	Krwotok do ciała szklanego*
Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Niezbyt często:</i>	Zawroty głowy, szum uszny, utrata słuchu
Zaburzenia serca	
<i>Niezbyt często:</i>	Kołatania, częstoskurcz, zastoinowa niewydolność serca ² , obrzęk płuc
<i>Rzadko:</i>	Niemiarowość, migotanie przedsionków, zatrzymanie akcji serca, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy
<i>Nieznana:</i>	Zapalenie osierdza*, tamponada serca*
Zaburzenia naczyńiowe³	
<i>Często:</i>	Zaczerwienie twarzy, krwotok
<i>Niezbyt często:</i>	Nadciśnienie, krwawk, krwawk podtwardówkowy, zimne palce nóg i rąk, niedociśnienie, zespół Raynauda
<i>Nieznana:</i>	Zakrzepica/zatorowość*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Często:</i>	Duszności, krwawienie z nosa, kaszel
<i>Niezbyt często:</i>	Wysięk opłucnowy ⁴ , ból gardła i krtani, zapalenie gardła
<i>Rzadko:</i>	Ból związany z zapaleniem opłucnej, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, krwotok płucny
<i>Nieznana:</i>	Ostra niewydolność oddechowa ⁷ *, śródmiąższowa choroba płuc*
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Bardzo często:</i>	Nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha
<i>Często:</i>	Gazy, wzdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, zapalenie żołądka
<i>Niezbyt często:</i>	Zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego, odbijanie się, smołowate stolce, zapalenie przełyku, wodobrzusze, wrzód żołądka, krwawe wymioty, zapalenie warg, dysfagia, zapalenie trzustki
<i>Rzadko:</i>	Zapalenie okrężnicy, niedrożność jelita, stan zapalny jelita grubego
<i>Nieznana:</i>	Niedrożność jelit*, perforacja przewodu pokarmowego*, zapalenie uchyłków*, antralne poszerzenia naczyńiowe (GAVE)*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
<i>Często:</i>	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
<i>Niezbyt często:</i>	Hiperbilirubinemia, zapalenie wątroby, żółtaczk
<i>Rzadko:</i>	Niewydolność wątroby ⁵ , martwica wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Bardzo często:</i>	Obrzęk wokół oczodołu, zapalenie skóry/wypryski/wysypka
<i>Często:</i>	Świąd, obrzęk twarzy, sucha skóra, rumień, łysienie, poty nocne, reakcja nadwrażliwości na światło
<i>Niezbyt często:</i>	Wysypka krostkowa, siniaki, nasilone pocenie, pokrzywka, wylew krwawy podskórny, wzmożona tendencja do występowania siniaków, skąpe owłosienie, odbarwienie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zapalenie mieszków włosowych, wybroczyny, łuszczyca, plamica, nadmierna pigmentacja skóry, wysypki pęcherzowe
<i>Rzadko:</i>	Ostra dermataza z gorączką i neutrofilią (zespół Sweeta), przebarwienia paznokci, obrzęk naczyńioruchowy, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, leukoklastyczne zapalenie naczyń, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa (acute generalised exanthematous pustulosis; AGEP)
<i>Nieznana</i>	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa*, rogowacenie liszajowate*, liszaj

	płaski*, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi DRESS*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<i>Bardzo często:</i>	Skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni, bóle stawów i bóle kości ⁶
<i>Często:</i>	Obrzęk stawów
<i>Niezbyt często:</i>	Sztywność stawów i mięśni
<i>Rzadko:</i>	Oslabienie mięśni, zapalenie stawów, rabdomioliza/miopatia
<i>Nieznana:</i>	Jałowa martwica głowy kości udowej/martwica głowy kości udowej*, opóźnienie wzrostu u dzieci*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Niezbyt często:</i>	Ból nerki, krwimocz, ostra niewydolność nerek, częste oddawanie moczu
<i>Nieznana:</i>	Przewlekła niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
<i>Niezbyt często:</i>	Ginekomastia, zaburzenia erekcji, krwotok miesiączkowy, nieregularna menstruacja, zaburzenia seksualne, ból brodawek sutkowych, powiększenie piersi, obrzęk moszny
<i>Rzadko:</i>	Krwotoczne ciało żółte/krwotoczna torbiel jajnika
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Bardzo często:</i>	Zatrzymanie płynów i obrzęk, uczucie zmęczenia
<i>Często:</i>	Oslabienie, gorączka, obrzęk tkanki podskórnej, dreszcze, zeszywnienie mięśni
<i>Niezbyt często:</i>	Ból klatki piersiowej, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	
<i>Bardzo często:</i>	Zwiększenie masy ciała
<i>Często:</i>	Zmniejszenie masy ciała
<i>Niezbyt często:</i>	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi
<i>Rzadko:</i>	Zwiększenie aktywności amylazy we krwi

*Tego typu reakcje opisywano dla imatynibu głównie w okresie porejestacyjnym. Należą tu spontaniczne opisy przypadków oraz ciężkie zdarzenia niepożądane w toczących się jeszcze badaniach, rozszerzanych programach dostępu do leku, badaniach farmakologii klinicznej i badaniach eksploracyjnych w niezarejestrowanych wskazaniach. Z uwagi na to, że reakcje te są opisywane w populacjach o nieustalonej wielkości, nie zawsze istnieje możliwość rzetelnego oszacowania częstości ich występowania lub ustalenia związku przyczynowego z ekspozycją na imatynib.

¹ Zapalenie płuc zgłaszano najczęściej u pacjentów z CML po transformacji.

²W analizie pacjento-lat, zdarzenia niepożądane ze strony serca, w tym zastoinowa niewydolność serca były najczęściej obserwowane u pacjentów z CML po transformacji niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej.

³krwawienie (krwiak, krwotok) było najczęściej obserwowane u pacjentów z CML po transformacji (CML-AP i CML-BC)

⁴Wysiłek opłucnowy zgłaszano częściej u pacjentów z CML po transformacji (CML-AP i CML-BC) niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej.

⁵ Zgłoszono kilka przypadków niewydolności wątroby i martwicy wątroby zakończonych zgonem.

⁶ Bóle mięśniowo-szkieletowe i związane z nimi działania niepożądane występowały częściej u pacjentów z CML w porównaniu z pacjentami z GIST.

⁷ Przypadki zgonu zgłaszano u pacjentów z chorobą zaawansowaną, ciężkimi zakażeniami, znaczną neutropenią i innymi poważnymi chorobami współistniejącymi.

Odchylenia od normy w badaniach laboratoryjnych

Morfologia krwi

We wszystkich badaniach u pacjentów z CML obserwowano niedobór krwinek, a zwłaszcza występowanie neutropenii i małopłytkowości. Sugerowano, że zmiany te występują z większą częstością u pacjentów leczonych dużymi dawkami ≥ 750 mg (badania I fazy). Występowanie cytopenii wyraźnie zależało jednak od stopnia zaawansowania choroby, przy czym częstość występowania neutropenii 3 lub 4 stopnia ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) i trombocytopenii (liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$) była 4–6 razy większa u pacjentów w przełomie blastycznym i fazie akceleracji choroby (59–64% i 44–63% odpowiednio dla neutropenii i małopłytkowości) w porównaniu z pacjentami z nowo rozpoznaną CML w przewlekłej chorobie (16,7% neutropenia i 8,9% trombocytopenia). U pacjentów z nowo rozpoznaną CML w przewlekłej fazie choroby neutropenię 4 stopnia ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) i trombocytopenię 4 stopnia (liczba płytek krwi $< 10 \times 10^9/l$) obserwowano odpowiednio u 3,6% i $< 1\%$ pacjentów. Średni czas trwania neutropenii i trombocytopenii wynosił odpowiednio 2 do 3 tygodni oraz 3 do 4 tygodni. W takich przypadkach zwykle zmniejsza się dawkę leku lub okresowo przerywa się leczenie imatynibem. W rzadkich przypadkach objawy te mogą być przyczyną rezygnacji z dalszego stosowania leku. U dzieci i młodzieży z CML najczęściej obserwowanymi zaburzeniami były niedobory krwinek 3 lub 4 stopnia obejmujące neutropenię, trombocytopenię i anemię. Zasadniczo występowały one w czasie kilku pierwszych miesięcy leczenia.

Biochemia

U pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową obserwowano znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz ($< 5\%$) lub stężenia bilirubiny ($< 1\%$). Zmiany te zazwyczaj ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia (mediana czasu trwania tych incydentów wynosiła około jednego tygodnia). Leczenie trwale przerywano z powodu nieprawidłowych parametrów laboratoryjnych wątroby u mniej niż 1% pacjentów z CML.

Występowały przypadki martwiczego i cholestatycznego zapalenia wątroby oraz niewydolności wątroby; niektóre z nich zakończyły się zgonami, między innymi odnotowano przypadek śmierci pacjenta po zażyciu dużej dawki paracetamolu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z dawkami większymi niż zalecana dawka lecznicza jest ograniczone. Spontanicznie zgłaszano i opisywano w piśmiennictwie pojedyncze przypadki przedawkowania imatynibu. W razie przedawkowania należy obserwować pacjenta i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. Na ogół przypadki te kończyły się „poprawą” lub „wyzdrowieniem”. Przy różnych zakresach dawek, donoszono o następujących zdarzeniach:

Pacjenci dorośli

1200 do 1600 mg (różny czas trwania między 1 do 10 dni): nudności, wymioty, biegunka, wysypka, rumień, obrzęk, obrzmienie, zmęczenie, kurcze mięśni, trombocytopenia, pancytopenia, ból brzucha, ból głowy, zmniejszenie apetytu.

1800 do 3200 mg (aż do 3200 mg na dobę przez 6 dni): osłabienie, mialgia, zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatyny, zwiększenie stężenia bilirubiny, ból żołądkowo-jelitowy.

6400 mg (pojedyncza dawka): w literaturze zanotowano jeden przypadek pacjenta, u którego wystąpiły nudności, wymioty, ból brzucha, gorączka, obrzęk twarzy, zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych, zwiększenie aktywności transaminaz.

8 do 10 g (pojedyncza dawka): donoszono o wymiotach i bólu żołądkowo-jelitowym.

Dzieci i młodzież

U jednego 3-letniego chłopca narażonego na pojedynczą dawkę 400 mg wystąpiły: wymioty, biegunka i brak łaknienia, u innego 3-letniego chłopca narażonego na pojedynczą dawkę 980 mg wystąpiło zmniejszenie liczby białych krwinek i biegunka.

W przypadku przedawkowania, pacjenta należy obserwować oraz zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE01

Mechanizm działania

Imatynib jest małą cząsteczką inhibitora kinazy białkowo-tyrozynowej, która silnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej (KT) Bcr-Abl oraz wielu receptorów kinaz tyrozynowych: Kit, receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych (SCF) kodowanego przez protoonkogen c-Kit, receptory domeny dyskoidynowej (DDR1 i DDR2), receptory czynnika stymulującego kolonie (CSF-1R) oraz receptory alfa i beta płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Imatynib może również hamować procesy komórkowe, w aktywacji których pośredniczą wymienione receptory kinaz.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Imatynib jest inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej, który silnie hamuje kinazę tyrozynową Bcr-Abl *in vitro*, w komórce i *in vivo*. Związek ten w takim samym stopniu wybiórczo hamuje proliferację i wywołuje apoptozę w komórkach linii Bcr-Abl dodatnich, jak w komórkach białaczkowych świeżo pobranych od pacjentów z CML z dodatnim chromosomem Philadelphia i od pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia*) z dodatnim chromosomem Philadelphia.

W badaniach *in vivo* na modelach zwierzęcych z użyciem Bcr-Abl dodatnich komórek nowotworowych, imatynib samodzielnie wykazuje działanie przeciwnowotworowe.

Imatynib jest również inhibitorem receptorów kinaz tyrozynowych płytkopochodnego czynnika wzrostu (Platelet-Derived Growth Factor; PDGF), PDGF-R i czynnika komórek pnia (Stem Cell Factor; SCF), c-Kit i hamuje procesy komórkowe aktywowane przez PDGF i SCF. Istotna aktywacja receptora PDGF lub kinaz białkowo-tyrozynowych Abl w wyniku połączenia się różnych odpowiadających sobie białek lub istotne wytwarzanie PDGF są wpisane w patogenezę MDS/MPD, HES/CEL i DFSP. Imatynib hamuje przekazywanie sygnałów i proliferację komórek zależną od zaburzonej regulacji aktywności PDGFR i kinazy Abl.

Badania kliniczne w przewlekłej białaczce szpikowej

Skuteczność imatynibu jest oceniana na podstawie stopnia całkowitej odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Z wyjątkiem nowo zdiagnozowanej CML w fazie przewlekłej, brak kontrolowanych badań klinicznych wykazujących takie korzyści kliniczne, jak zmniejszenie objawów związanych z chorobą lub zwiększone przeżycie.

Przeprowadzono jedno duże, międzynarodowe, otwarte badanie drugiej fazy, bez grupy kontrolnej, z udziałem pacjentów: z CML z dodatnim chromosomem Philadelphia (Ph+) w fazie blastycznej choroby. Dodatkowo, w dwóch badaniach I fazy i jednym badaniu II fazy leczono dzieci. W tym badaniu klinicznym około 38% pacjentów miało ≥ 60 lat a około 10% pacjentów miało ≥ 70 lat.

Mieloidalny przełom blastyczny: Do badania włączono 260 pacjentów z mieloidalnym przełomem blastycznym. 95 pacjentów (37%) otrzymywało uprzednio chemioterapię z powodu fazy akceleracji lub przełomu blastycznego („pacjenci uprzednio leczeni”), natomiast 165 pacjentów (63%) nie było poddanych chemioterapii („pacjenci uprzednio nieleczeni”). U pierwszych 37 pacjentów rozpoczęto leczenie podając lek w dawce 400 mg, a następnie, po wprowadzeniu do protokołu badania poprawek umożliwiających podawanie większych dawek, kolejnych 223 pacjentów rozpoczynało leczenie od dawki 600 mg.

Głównym parametrem skuteczności był wskaźnik odpowiedzi hematologicznej, określany jako całkowita odpowiedź hematologiczna, brak objawów białaczki lub powrót do fazy przewlekłej CML. Przyjęto takie same kryteria oceny jak w badaniu z udziałem pacjentów w fazie akceleracji. W tym badaniu, odpowiedź hematologiczną uzyskano u 31% pacjentów (36% w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych, a 22% w grupie pacjentów uprzednio leczonych). Wskaźnik odpowiedzi hematologicznej był większy wśród pacjentów leczonych dawką 600 mg (33%), w porównaniu z pacjentami leczonymi dawką 400 mg (16%, $p=0,0220$). Szacuje się, że średnie przeżycie w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych oraz pacjentów uprzednio leczonych wynosiło odpowiednio 7,7 i 4,7 miesiąca.

Limfoidalny przełom blastyczny: do badań I fazy została włączona ograniczona liczba pacjentów ($n=10$). Wskaźnik odpowiedzi hematologicznej wynosił 70% i utrzymywał się 2–3 miesiące.

Tabela 2. Odpowiedź na leczenie u dorosłych pacjentów z CML

	Badanie 0102 Dane po 38 miesiącach Mieloidalny przełom blastyczny ($n=260$)
% pacjentów (CI _{95%})	
Odpowiedź hematologiczna ¹	31% (25,2–36,8)
Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR)	8%
Brak objawów białaczki (NEL)	5%
Powrót do fazy przewlekłej (RTC)	18%
Większa odpowiedź cytogenetyczna ²	15% (11,2–20,4)
Całkowita (potwierdzona ³) [95% CI]	7% (2%) [0,6–4,4]
Częściowa	8%

¹ Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie odpowiedzi powinny być potwierdzone po ≥ 4 tygodniach):

CHR (Complete Haematological Response): w badaniach 0102 [ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, płytki krwi $\geq 100 \times 10^9/l$, brak blastów we krwi, blasty w szpiku kostnym $< 5\%$ i brak pozaszpikowych ognisk białaczki]

NEL (No Evidence of Leukaemia): Kryteria jak w przypadku całkowitej CHR, ale ANC $\geq 1 \times 10^9/l$, płytki krwi $\geq 20 \times 10^9/l$

RTC (Return to Chronic Phase): $< 15\%$ blastów w szpiku kostnym i krwi obwodowej, $< 30\%$ blastów + promielocytów w szpiku kostnym i krwi obwodowej, $< 20\%$ granulocytów zasadochłonnych we krwi obwodowej, brak pozaszpikowych ognisk białaczki z wyjątkiem śledziony i wątroby.

² Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej:

Większa odpowiedź cytogenetyczna zawiera połączone wskaźniki odpowiedzi całkowitej i częściowej: odpowiedź całkowita (0% metafaz Ph+), odpowiedź częściowa (1–35%).

³ Całkowita odpowiedź cytogenetyczna potwierdzona drugim badaniem cytogenetycznym szpiku wykonanym co najmniej jeden miesiąc po badaniu wstępnym.

Dzieci i młodzież: 26 pacjentów w wieku < 18 lat z fazą przewlekłą CML (n=11) lub z CML w przełomie blastycznym lub z Ph+ ostrymi białaczkami (n=15) brało udział w badaniu I fazy dotyczącym ustalenia dawki. Pacjenci ci byli uprzednio bardzo intensywnie leczeni: 46% transplantacją szpiku (BMT), a 73% programami chemioterapii wielolekowej. Pacjenci byli leczeni imatynibem w dawce 260 mg/m² pc./dobę (n=5), 340 mg/m² pc./dobę (n=9), 440 mg/m² pc./dobę (n=7) i 570 mg/m² pc./dobę (n=5). Z 9 pacjentów w fazie przewlekłej CML i wykonanymi badaniami cytogenetycznymi 4 osiągnęło całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (44%) a 3 (33%) częściową odpowiedź cytogetyczną, odsetek MCyR wynosił 77%.

51 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną i nieleczoną CML w fazie przewlekłej zostało włączonych do otwartego, wielośrodowego, jednoramiennego badania II fazy. Pacjenci otrzymywali imatynib w dawce 340 mg/m² pc/dobę bez przerw przy braku toksyczności zależnej od dawki. Leczenie imatynibem powodowało szybką całkowitą odpowiedź hematologiczną (complete haematological response; CHR) u 78% dzieci i młodzieży z nowo zdiagnozowaną CML po 8 tygodniach leczenia. Wysokiemu współczynnikowi CHR towarzyszy uzyskanie całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (complete cytogenetic response; CCyR) u 65% pacjentów, co daje wynik porównywalny do wyników obserwowanych u dorosłych. Ponadto, w grupie badanej obserwowano częściową odpowiedź cytogenetyczną (partial cytogenetic response; PCyR) u 16% pacjentów, a większą odpowiedź cytogenetyczną (major cytogenetic response; MCyR) u 81% pacjentów. Większość pacjentów osiągnęło CCyR między 3 a 10 miesiącem z medianą czasu do uzyskania odpowiedzi na podstawie analizy Kaplana-Meiera, wynoszącą 5,6 miesięcy.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań dotyczących stosowania imatynibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (bcr-abl translokacja) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Badania kliniczne w Ph+ ALL

Nowo rozpoznana Ph+ ALL: W badaniu kontrolowanym (ADE10) porównującym imatynib z chemioterapią indukcyjną u 55 pacjentów w wieku co najmniej 55 lat z nowo rozpoznaną chorobą, imatynib stosowany w monoterapii spowodował istotnie wyższy wskaźnik całkowitej odpowiedzi hematologicznej niż chemioterapia (96,3% w porównaniu do 50%; p=0,0001). Kiedy u pacjentów bez odpowiedzi lub ze słabą odpowiedzią na chemioterapię wprowadzono imatynib, całkowitą odpowiedź hematologiczną uzyskano u 9 z 11 pacjentów (81,8%). Ten efekt kliniczny związany był z większym zmniejszeniem ilości transkryptów bcr-abl po 2 tygodniach leczenia wśród pacjentów leczonych imatynibem w porównaniu z pacjentami leczonymi chemioterapią (p=0,02). Po indukcji wszyscy pacjenci otrzymywali imatynib oraz chemioterapię konsolidacyjną (patrz Tabela 3) i po 8 tygodniach po indukcji, a ilość transkryptów bcr-abl była identyczna w obu ramieniach badania. Jak można było się spodziewać na podstawie projektu badania, nie stwierdzono różnic w czasie trwania remisji, okresie przeżycia bez choroby i całkowitym czasie przeżycia, jednak pacjenci, u których stwierdzono całkowitą odpowiedź molekularną i minimalną chorobę resztkową osiągnęli lepsze wyniki zarówno w odniesieniu do czasu trwania remisji (p=0,01) jak i czasu przeżycia bez choroby (p=0,02).

Wyniki uzyskane w populacji 211 pacjentów z nowo rozpoznaną Ph+ ALL, uczestniczących w czterech niekontrolowanych badaniach klinicznych (AAU02, ADE04, AJP01 i AUS01) są zgodne z wynikami opisanymi powyżej. Imatynib w skojarzeniu z chemioterapią indukcyjną (patrz Tabela 3) wywołał całkowitą odpowiedź hematologiczną w 93% (u 147 z 158 pacjentów podlegających ocenie) oraz 90% wskaźnik większej odpowiedzi cytogenetycznej (19 z 21 pacjentów podlegających ocenie). Wskaźnik całkowitej odpowiedzi molekularnej wyniósł 48% (49 ze 102 pacjentów podlegających ocenie). Okres przeżycia bez choroby (ang. disease-free survival – DFS) oraz całkowity czas przeżycia (ang. overall survival – OS) stale przekraczały 1 rok i były zwiększone w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (DFS $p < 0,001$; OS $p < 0,0001$) w dwóch badaniach (AJP01 i AUS01).

Tabela 3 Chemioterapia stosowana w połączeniu z imatynibem

Badanie ADE10	
Faza wstępna	DEX 10 mg/m ³ doustnie, dni 1-5; CP 200 mg/m ² iv., dni 3, 4, 5; MTX 12 mg dooponowo, dzień 1
Indukcja remisji	DEX 10 mg/m ² doustnie, dni 6-7, 13-16; VCR 1 mg iv., dni 7, 14; IDA 8 mg/m ² iv. (0,5 h), dni 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² iv. (1 h) dzień 1; Ara-C 60 mg/m ² iv., dni 22-25, 29-32
Konsolidacja leczenia I, III, V	MTX 500 mg/m ² iv. (24 h), dni 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² doustnie, dzień 1-20
Konsolidacja leczenia II, IV	Ara-C 75 mg/m ² iv. (1 h), dni 1-5; VM26 60 mg/m ² iv. (1 h), dni 1-5
Badanie AAU02	
Leczenie indukcyjne (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicyna 30 mg/m ² iv., dni 1-3, 15-16; VCR 2 mg całkowita dawka iv., dni 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² iv., dni 1, 8; prednizon 60 mg/m ² doustnie, dni 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² doustnie, dni 1-28; MTX 15 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22; metylprednizolon 40 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22
Konsolidacja leczenia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h iv. (3 h), dni 1-4; mitoksantron 10 mg/m ² iv. dni 3-5; MTX 15 mg dooponowo, dzień 1; metylprednizolon 40 mg dooponowo, dzień 1
Badanie ADE04	
Faza wstępna	DEX 10 mg/m ² doustnie dni 1-5; CP 200 mg/m ² iv., dni 3-5; MTX 15 mg dooponowo, dzień 1
Leczenie indukcyjne I	DEX 10 mg/m ² doustnie, dni 1-5; VCR 2 mg iv., dni 6, 13, 20; daunorubicyna 45 mg/m ² iv., dni 6-7, 13-14
Leczenie indukcyjne II	CP 1 g/m ² iv. (1 h), dni 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² iv. (1 h), dni 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² doustnie, dni 26-46
Konsolidacja leczenia	DEX 10 mg/m ² doustnie, dni 1-5; windezyna 3 mg/m ² i.v., dzień 1; MTX 1,5 g/m ² iv. (24 h), dzień 1; etopozyd 250 mg/m ² iv. (1 h) dni 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² iv. (3 h, q 12 h), dzień 5
Badanie AJP01	
Leczenie indukcyjne	CP 1,2 g/m ² iv. (3 h), dzień 1; daunorubicyna 60 mg/m ² iv. (1 h), dni 1-3; winkrystyna 1,3 mg/m ² iv., dni 1, 8, 15, 21; prednizon 60 mg/m ² /doba doustnie

Konsolidacja leczenia	Naprzedmienna chemioterapia: duże dawki chemioterapii z MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), dzień 1 i Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), dni 2-3, dla 4 cykli
Podtrzymywanie remisji	VCR 1,3 g/m ² i.v., dzień 1; prednizolon 60 mg/m ² doustnie, dni 1-5
Badanie AUS01	
Leczenie indukcyjno-konsolidacyjne	Schemat Hyper-CVAD regimen: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), dzień 1-3; winkrystyna 2 mg i.v., dni 4, 11; doksorubicyna 50 mg/m ² i.v. (24 h), dzień 4; DEX 40 mg/doba w dniach 1-4 i 11-14, naprzemiennie z MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), dzień 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), dni 2-3 (ogółem 8 kursów leczenia)
Podtrzymywanie remisji	VCR 2 mg i.v. co miesiąc przez 13 miesięcy; prednizolon 200 mg doustnie, 5 dni w ciągu miesiąca przez 13 miesięcy
Wszystkie schematy leczenia zawierają stosowanie steroidów jako profilaktykę dla ośrodkowego układu nerwowego.	
Ara-C: arabinozyd cytozyny; CP: cyklofosfamid; DEX: deksametazon; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopuryna; VM26: tenipozyd; VCR: winkrystyna; IDA: idarubicyna; i.v.: dożylnie	

Dzieci i młodzież: Do badania I2301, będącego otwartym, wielośrodkowym, nierandomizowanym sekwencyjnym badaniem kohortowym III fazy włączono w sumie 93 dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku od 1 do 22 lat) z Ph (+) ALL, którym podawano imatynib (340 mg/m² pc./dobę) w skojarzeniu z intensywną chemioterapią po leczeniu indukcyjnym. Imatynib podawano z przerwami kohortom 1-5, zwiększając czas trwania i przyspieszając rozpoczęcie leczenia imatynibem w poszczególnych kohortach; przy czym kohorta 1 otrzymywała leczenie imatynibem o najmniejszej intensywności, a kohorta 5 otrzymywała leczenie o największej intensywności (najdłuższy czas trwania liczony w dniach z ciągłym, codziennym podawaniem imatynibu w pierwszych cyklach chemioterapii). Nieprzerwana, codzienna ekspozycja na imatynibna wczesnym etapie leczenia w skojarzeniu z chemioterapią w kohorcie 5 (n=50) spowodowała poprawę 4-letniego przeżycia bez zdarzeń (EFS) w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (n=120), która otrzymywała standardową chemioterapię bez imatynibu (odpowiednio 69,6% w porównaniu z 31,6%). Szacowane 4-letnie przeżycie całkowite (OS) w kohorcie 5 wyniosło 83,6% w porównaniu z 44,8% w historycznej grupie kontrolnej. U 20 z 50 (40%) pacjentów z kohorty 5 dokonano przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Tabela 4 Schemat chemioterapii stosowany w skojarzeniu z imatynibem w badaniu I2301

Konsolidacja blok 1 (3 tygodnie)	VP-16 (100 mg/m ² pc./dobę, i.v.): dni 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m ² pc./dobę, i.v.): dni 1-5 MESNA (360 mg/m ² pc./dawka co 3 godz., x 8 dawek/dobę, i.v.): dni 1-5 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 6-15 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru IT Metotreksat (dostosowany do wieku): TYLKO dzień 1 Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 8, 15
Konsolidacja blok 2 (3 tygodnie)	Metotreksat (5 g/m ² pc. w ciągu 24 godzin, i.v.): dzień 1 Leukoworyna (75 mg/m ² pc. w godzinie 36, i.v.; 15 mg/m ² pc. i.v. lub po. co 6 godz. x 6 dawek)iii: Dni 2 i 3 Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 1 ARA-C (3 g/m ² pc./dawkę co 12 godz. x 4, i.v.): dni 2 i 3 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 4-13 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru
Reindukcja blok 1	VCR (1,5 g/m ² pc./dobę, i.v.): dni 1, 8 i 15

(3 tygodnie)	<p>DAUN (45 mg/m²pc./dobę w bolusie, iv.): dni 1 i 2</p> <p>CPM (250 mg/m² pc./dawkę co 12 godz. x 4 dawki, iv.): dni 3 i 4</p> <p>PEG-ASP (2500 j.m./m² pc., im.): dzień 4</p> <p>G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 5-14 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru</p> <p>Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 15</p> <p>DEX (6 mg/m² pc./dobę, po.): dni 1-7 i 15-21</p>
Intensyfikacja blok 1 (9 tygodni)	<p>Metotreksat (5 g/m² pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dni 1 i 15</p> <p>Leukoworyna (75 mg/m² pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m² pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek)iii: Dni 2, 3, 16 i 17</p> <p>Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 22</p> <p>VP-16 (100 mg/m² pc./dobę, iv.): dni 22-26</p> <p>CPM (300 mg/m² pc./dobę, iv.): dni 22-26</p> <p>MESNA (150 mg/m² pc./dobę, iv.): dni 22-26</p> <p>G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 27-36 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru</p> <p>ARA-C (3 g/m² pc., co 12 godz., iv.): dni 43, 44</p> <p>L-ASP (6000 j.m./m² pc., im.): dzień 44</p>
Redukcja blok 2 (3 tygodnie)	<p>VCR (1,5 mg/m² pc./dobę, iv.): dni 1, 8 i 15</p> <p>DAUN (45 mg/m² pc./dobę w bolusie, iv.): dni 1 i 2</p> <p>CPM (250 mg/m² pc./dawkę co 12 godz. x 4 dawki, iv): Dni 3 i 4</p> <p>PEG-ASP (2500 j.m./m² pc., im.): dzień 4</p> <p>G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 5-14 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru</p> <p>Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 15</p> <p>DEX (6 mg/m² pc./dobę, po.): dni 1-7 i 15-21</p>
Intensyfikacja blok 2 (9 tygodni)	<p>Metotreksat (5 g/m² pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dni 1 i 15</p> <p>Leukoworyna (75 mg/m² pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m² pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek) iii: dni 2, 3, 16 i 17</p> <p>Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 22</p> <p>VP-16 (100 mg/m² pc./dobę, iv.): dni 22-26</p> <p>CPM (300 mg/m² pc./dobę, iv.): dni 22-26</p> <p>MESNA (150 mg/m² pc./dobę, iv.): dni 22-26</p> <p>G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 27-36 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru</p> <p>ARA-C (3 g/m² pc., co 12 godz., iv.): dni 43, 44</p> <p>L-ASP (6000 j.m./m² pc., im.): dzień 44</p>
Leczenie podtrzymujące (cykle 8-tygodniowe) Cykle 1-4	<p>Metotreksat (5 g/m² pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dzień 1</p> <p>Leukoworyna (75 mg/m² pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m² pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek)iii: dni 2 i 3</p> <p>Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1, 29</p> <p>VCR (1,5 mg/m² pc., iv.): dni 1, 29</p> <p>DEX (6 mg/m² pc./dobę po.): dni 1-5; 29-33</p> <p>6-MP (75 mg/m² pc./dobę, po.): dni 8-28</p> <p>Metotreksat (20 mg/m² pc./tydzień, po.): dni 8, 15, 22</p> <p>VP-16 (100 mg/m² pc., iv.): dni 29-33</p> <p>CPM (300 mg/m² pc., iv.): dni 29-33</p> <p>MESNA IV dni 29-33</p> <p>G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 34-43</p>
Leczenie podtrzymujące (cykle 8-tygodniowe)	<p>Napromienianie czaszki (Tylko blok 5)</p> <p>12 Gy w 8 frakcjach u wszystkich pacjentów</p>

Cykl 5	zaklasyfikowanych jako pozostających w stanie CNS1 i CNS2 w chwili rozpoznania 18 Gy w 10 frakcjach u pacjentów zaklasyfikowanych, jako pozostających w stanie CNS3 w chwili rozpoznania VCR (1,5 mg/m ² pc./dobę, iv.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² pc./dobę, po.): days 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dobę, po.): dni 11-56 (wstrzymanie 6-MP podczas 6-10 dni napromieniania czaszki poczynając od dnia 1 Cyklu 5. Rozpoczęcie podawania 6-MP 1-szego dnia po zakończeniu naświetlania głowy.) Metotreksat (20 mg/m ² pc./tydzień, po.): dni 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Leczenie podtrzymujące (cykle 8-tygodniowe) Cykle 6-12	VCR (1,5 mg/m ² pc./dobę, iv.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² pc./dobę, po.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² pc./dobę, po.): dni 1-56 Metotreksat (20 mg/m ² pc./tydzień, po.): dni 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = czynnik stymulujący kolonie granulocytarne, VP-16 = etopozyd, iv. = dożylnie, sc. = podskórnice, IT = dooponowo, po. = doustnie, im. = domięśniowo, ARA-C = cytarabina, CPM = cyklofosfamid, VCR = winkrystyna, DEX = deksametazon, DAUN = daunorubicyna, 6-MP = 6-merkaptopuryna, E.Coli L-ASP = L-Asparaginaza, PEG-ASP = PEG-Asparaginaza, MESNA= 2-merkaptotanosulfonian sodowy, iii= lub do czasu, gdy stężenie MTX wyniesie < 0,1 μM, q6h = co 6 godz., Gy = Gray

Badanie AIT07 było wieloośrodkowym, otwartym, badaniem II/III fazy z randomizacją, z udziałem 128 pacjentów (w wieku 1 do < 18 lat) leczonych imatynibem w skojarzeniu z chemioterapią. Dane z tego badania dotyczące bezpieczeństwa wydają się być zgodne z profilem bezpieczeństwa imatynibu u pacjentów z Ph+ ALL.

Nawracająca/oporna na leczenie Ph+ ALL: Po podaniu imatynibu w monoterapii pacjentom z nawracającą/oporną na leczenie Ph+ ALL u 53 z 411 pacjentów, u których odpowiedź była możliwa do oceny, wskaźnik odpowiedzi hematologicznej wyniósł 30% (9% odpowiedzi całkowitej), a wskaźnik większej odpowiedzi cytogenetycznej wyniósł 23%. (Co istotne, 353 z 411 pacjentów otrzymywało leczenie według rozszerzonego programu dostępu, bez zebrania danych dotyczących pierwszej odpowiedzi). Mediana czasu do progresji w całej populacji 411 pacjentów z nawracającą/oporną na leczenie Ph+ ALL wahała się od 2,6 do 3,1 miesiąca, a mediana całkowitego przeżycia u 401 pacjentów podlegających ocenie wahała się od 4,9 do 9 miesięcy. Podobne dane uzyskano po powtórnej analizie z udziałem tylko pacjentów w wieku 55 lat i starszych.

Badania kliniczne w MDS/MPD

Doświadczenie z zastosowaniem imatynibu w tym wskazaniu jest bardzo ograniczone i opiera się na wskaźnikach odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej. Brak badań klinicznych wykazujących korzyść kliniczną lub wydłużone przeżycie. Przeprowadzono jedno otwarte wieloośrodkowe badanie fazy II (badanie B2225) testujące imatynib w różnorodnych populacjach pacjentów cierpiących na zagrażające życiu choroby związane z kinazą białkowo-tyrozynową Abl, Kit lub PDGFR. W badaniu tym uczestniczyło 7 pacjentów z MDS/MPD leczonych imatynibem w dawce 400 mg na dobę. U 3 pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR), a u 1 pacjenta – odpowiedź częściowa (PHR). W momencie pierwszej analizy u trzech z czterech pacjentów, u których wykryto rearanżacje genu PDGFR wystąpiła odpowiedź hematologiczna (2 CHR i 1 PHR). Wiek tych pacjentów wahał się od 20 do 72 lat. Ponadto, donoszono o przypadkach kolejnych 24 pacjentów z MDS/MPD opisanych w 13 publikacjach. 21 pacjentów otrzymywało imatynib w dawce 400 mg na dobę, a kolejnych 3 pacjentów było leczonych mniejszymi dawkami. U 11 pacjentów wykryto rearanżacje genu PDGFR, 9 pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR), a 1 pacjent – odpowiedź częściową (PHR). Wiek tych pacjentów wynosił od 2 do 79 lat. W ostatniej publikacji przedstawiono uaktualnione dane dotyczące 6 z 11 wspomnianych pacjentów, zgodnie z którymi wszyscy ci pacjenci pozostawali w fazie remisji cytogenetycznej (zakres 32-38 miesięcy). W tej samej publikacji opisywano dane z długoterminowej obserwacji 12 pacjentów z MDS/MPD i rearanżacjami genu PDGFR (5 pacjentów z badania B2225). Wspomniani pacjenci otrzymywali imatynib średnio przez 47 miesięcy (zakres 24 dni – 60 miesięcy). U 6 z tych pacjentów czas obserwacji w chwili obecnej przekracza 4 lata. U 11 pacjentów całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CHR) wystąpiła szybko; u dziesięciu pacjentów anomalie cytogenetyczne ustąpiły całkowicie i obserwowano również zmniejszenie się lub zanik liczby transkryptów fuzyjnych mierzonych za pomocą RT-PCR. Odpowiedź hematologiczna i cytogenetyczna utrzymywała się odpowiednio przez 49 miesięcy (zakres 19-60) i 47 miesięcy (zakres 16-59). Całkowite przeżycie wynosi 65 miesięcy od chwili postawienia rozpoznania (zakres 25-234). Podawanie imatynibu pacjentom bez translokacji genów zazwyczaj nie daje poprawy.

Nie ma kontrolowanych badań z udziałem dzieci i młodzieży z MDS/MPD. W 4 publikacjach opisano 5 pacjentów z MDS/MPD i rearanżacjami genu PDGFR. Wiek tych pacjentów mieścił się w zakresie od 3 miesięcy do 4 lat, a imatynib podawano w dawce wynoszącej 50 mg na dobę lub w dawkach wynoszących od 92,5 do 340 mg/m² pc. na dobę. U wszystkich pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną, odpowiedź cytogenetyczną i (lub) odpowiedź kliniczną.

Badania kliniczne w HES/CEL

Przeprowadzono jedno otwarte, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy (badanie B2225), testujące imatynib w różnych populacjach pacjentów cierpiących na zagrażające życiu choroby związane z kinazą białkowo-tyrozynową Abl, Kit lub PDGFR. W badaniu tym 14 pacjentów z HES/CEL otrzymywało imatynib w dawce od 100 mg do 1 000 mg na dobę. Kolejnych 162 pacjentów z

HES/CEL opisywanych w 35 opublikowanych opisach przypadków i seriach przypadków otrzymywało imatynib w dawce od 75 do 800 mg na dobę. Anomalie cytogenetyczne oceniano u 117 ze wszystkich 176 pacjentów. U 61 z tych 117 pacjentów zidentyfikowano kinazę fuzyjną FIP1L1-PDGFR α . W trzech innych publikacjach opisano dodatkowo czterech pacjentów z HES i dodatnim wynikiem na obecność kinazy fuzyjnej FIP1L1-PDGFR α . U wszystkich 65 pacjentów z obecnością kinazy fuzyjnej FIP1L1-PDGFR α uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną utrzymującą się przez wiele miesięcy (zakres od 1+ do 44+ miesięcy do czasu publikacji). Jak donoszono w ostatnio opublikowanej pracy, 21 ze wspomnianych 65 pacjentów również uzyskało całkowitą remisję molekularną, przy medianie czasu trwania obserwacji wynoszącej 28 miesięcy (zakres 13-67 miesięcy). Wiek tych pacjentów wahał się od 25 do 72 lat. Ponadto, w kartach obserwacji klinicznej badacze donosili o poprawie w zakresie objawów i innych zaburzeń funkcji narządów. Poprawa dotyczyła serca, układu nerwowego, skóry/tkanki podskórnej, układu oddechowego/klatki piersiowej/śródpiercia, układu mięśniowo-szkieletowego/tkanki łącznej/naczyń oraz przewodu pokarmowego.

Nie ma kontrolowanych badań z udziałem dzieci i młodzieży z HES/CEL. W 3 publikacjach opisano 3 pacjentów z HES/CEL i rearanżacjami genu PDGFR. Wiek tych pacjentów mieścił się w zakresie od 2 do 16 lat, a imatynib podawano w dawce wynoszącej 300 mg/m² pc. na dobę lub w dawkach wynoszących od 200 do 400 mg na dobę. U wszystkich pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną, całkowitą odpowiedź cytogenetyczną i (lub) całkowitą odpowiedź molekularną.

Badania kliniczne w DFSP

Przeprowadzono jedno otwarte, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy (badanie B2225) z udziałem 12 pacjentów z DFSP leczonych imatynibem w dawce 800 mg na dobę. Wiek pacjentów z DFSP wahał się od 23 do 75 lat. Byli to pacjenci z DFSP z przerzutami i miejscową wznową po wstępnej resekcji, którzy w chwili włączenia do badania zostali uznani jako nie kwalifikujący się do ponownej resekcji. Wstępne dowody skuteczności leku uzyskano na podstawie obiektywnych wskaźników odpowiedzi. Spośród 12 pacjentów włączonych do badania, u 9 uzyskano całkowitą odpowiedź, a u 8 – odpowiedź częściową. Trzech spośród pacjentów z odpowiedzią częściową zostało następnie wyleczonych za pomocą zabiegu chirurgicznego. Mediana czasu trwania leczenia w badaniu B2225 wynosiła 6,2 miesiące, maksymalnie 24,3 miesiące. Kolejnych 6 pacjentów z DFSP leczonych imatynibem, w wieku od 18 miesięcy do 49 lat opisano w 5 opublikowanych opisach przypadków. Dorosłych pacjentów opisywanych w literaturze leczono dawką imatynibu 400 mg (4 przypadki) lub 800 mg (1 przypadek) na dobę. U 5 pacjentów uzyskano odpowiedź: u 3 – całkowitą, a u 2 – częściową. Mediana czasu trwania leczenia opisywanego w literaturze wahała się od 4 tygodni do ponad 20 miesięcy. Translokacja (17:22)[(q22;q13)] lub jej produkt genowy były obecne u prawie wszystkich pacjentów odpowiadających na leczenie imatynibem.

Nie ma kontrolowanych badań z udziałem dzieci i młodzieży z DFSP. W 3 publikacjach opisano 5 pacjentów z DFSP i rearanżacjami genu PDGFR. Byli to pacjenci w wieku od noworodka do 14 lat, a imatynib podawano w dawce 50 mg na dobę lub w dawkach wynoszących od 400 do 520 mg/m² pc. na dobę. U wszystkich pacjentów uzyskano częściową i (lub) całkowitą odpowiedź.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka imatynibu

Właściwości farmakokinetyczne imatynibu oceniano w zakresie dawek od 25 do 1 000 mg. Profile farmakokinetyczne w osoczu analizowano po 1 dniu oraz po 7 lub 28 dniach, kiedy stężenie imatynibu w osoczu osiągnęło stan równowagi.

Wchłanianie

Średnia bezwzględna dostępność biologiczna imatynibu wynosi 98%. Po podaniu doustnym stwierdzono dużą międzyosobniczą zmienność wartości AUC imatynibu w osoczu pacjentów. W przypadku podania leku z wysokotłuszczowym posiłkiem, stopień wchłaniania imatynibu był

minimalnie zmniejszony (11% obniżenie C_{max} i wydłużenie t_{max} o 1,5 h), z niewielkim zmniejszeniem AUC (7,4%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących lek na czczo. Nie badano wpływu uprzedniej operacji w obrębie przewodu pokarmowego na wchłanianie leku.

Dystrybucja

W badaniach *in vitro*, z zastosowaniem stężeń imatynibu o znaczeniu klinicznym, 95% imatynibu wiązało się z białkami osocza, przede wszystkim z albuminą i kwaśną alfa-glikoproteiną oraz w niewielkim stopniu z lipoproteiną.

Metabolizm

Głównym metabolitem imatynibu we krwi człowieka jest pochodna N-demetylowa piperazyny, która *in vitro* charakteryzuje się podobną siłą działania jak związek macierzysty. AUC metabolitu w osoczu wynosiło zaledwie 16% wartości AUC imatynibu. Wiązanie N-demetylowanego metabolitu z białkami osocza jest podobne jak w przypadku związku macierzystego.

Imatynib i jego N-demetylowy metabolit odpowiadają łącznie za około 65% radioaktywności we krwi (AUC(0-48h)). Pozostała część radioaktywności we krwi była związana z obecnymi w mniejszej ilości metabolitami.

Badania *in vitro* wykazały, że CYP3A4 jest głównym enzymem z grupy ludzkiego cytochromu P-450 biorącym udział w biotransformacji imatynibu. Z leków, które mogą być stosowane jednocześnie z imatynibem (acetaminofen, acyklowir, allopurynol, amfoterycyna, cytarabina, erytromycyna, flukonazol, hydroksymocznik, norfloksacyna, penicylina V) tylko erytromycyna ($IC_{50}=50 \mu\text{mol/l}$) i flukonazol ($IC_{50}=118 \mu\text{mol/l}$) hamowały metabolizm imatynibu w stopniu, który może mieć kliniczne znaczenie.

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem standardowych substratów CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4/5 wykazano, że imatynib jest inhibitorem kompetycyjnym tych izoenzymów. Wartości K_i w mikrosomach izolowanych z ludzkiej wątroby wynosiły odpowiednio 27; 7,5 i 7,9 $\mu\text{mol/l}$. Maksymalne stężenie imatynibu w osoczu pacjentów wynosi 2–4 $\mu\text{mol/l}$. Dlatego możliwe jest zahamowanie metabolizmu leków podawanych jednocześnie z imatynibem i metabolizowanych przez CYP2D6 i (lub) CYP3A4/5. Imatynib nie wpływa na biotransformację 5-fluorouracylu, ale w wyniku hamowania kompetycyjnego CYP2C8 ($K_i = 34,7 \mu\text{mol/l}$) hamuje metabolizm paklitakselu. Ta wartość K_i jest dużo większa niż oczekiwane stężenie imatynibu w osoczu pacjentów i dlatego nie należy spodziewać się interakcji po równoczesnym podaniu 5-fluorouracylu lub paklitakselu z imatynibem.

Eliminacja

W oparciu o wykrywanie związku(ów) po doustnym podaniu znakowanego ^{14}C -imatynibu stwierdzono, że około 81% dawki wykrywane jest w ciągu 7 dni w kale (68%) i moczu (13%). 25% dawki imatynibu jest wydalane w postaci nie zmienionej (5% z moczem, 20% z kałem), pozostałą część stanowią metabolity.

Farmakokinetyka w osoczu

Po doustnym podaniu leku zdrowym ochotnikom, okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosił około 18 godzin, co wskazywałoby, że podawanie leku raz na dobę jest właściwe. Po podaniu doustnym imatynibu obserwowano liniowy proporcjonalny do dawki wzrost średnich wartości AUC zgodnie ze wzrastającymi dawkami leku w zakresie od 25 mg do 1000 mg. Nie odnotowano zmian farmakokinetyki imatynibu po wielokrotnym podawaniu, a kumulacja leku w organizmie była 1,5–2,5-krotnie większa w stanie równowagi, kiedy lek podawano raz na dobę.

Farmakokinetyka populacyjna

W oparciu o analizę farmakokinetyki w populacji pacjentów z CML stwierdzono, że wiek pacjentów miał niewielki wpływ na objętość dystrybucji (12% zwiększenie u pacjentów > 65 lat). Zmiana ta nie ma znaczenia klinicznego. Wpływ masy ciała na klirens imatynibu jest następujący: u pacjentów o

masie ciała 50 kg, średni klirens będzie wynosił 8,5 l/h, podczas gdy u pacjentów o masie ciała 100 kg - klirens zwiększy się do 11,8 l/h. Uważa się, że zmiany te nie wymagają dostosowania dawkowania w zależności od masy ciała pacjenta. Płeć pacjentów nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne imatynibu.

Farmakokinetyka u dzieci

Tak jak u dorosłych pacjentów, imatynib był szybko wchłaniany po podaniu doustnym dzieciom i młodzieży biorącym udział zarówno w badaniu I jak i II fazy. Dawki w zakresie od 260 do 340 mg/m² pc. spowodowały taką samą ekspozycję jak odpowiednio dawki 400 mg i 600 mg u dorosłych pacjentów. Porównanie AUC₍₀₋₂₄₎ w 8. i 1. dniu podawania dawki 340 mg/m² pc. wykazało 1,7-krotną kumulację po wielokrotnym podawaniu raz na dobę.

W oparciu o zbiorczą analizę farmakokinetyki w populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniami hematologicznymi (CML, Ph+ ALL lub innymi zaburzeniami hematologicznymi leczonymi imatynibem) stwierdzono, że klirens imatynibu wzrasta wraz ze wzrostem powierzchni ciała (pc.). Po dokonaniu korekty względem pc. inne parametry demograficzne takie, jak wiek, masa ciała i wskaźnik masy ciała nie miały klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na imatynib. Analiza potwierdziła, że ekspozycja na imatynib u dzieci i młodzieży otrzymujących dawkę 260 mg/m² pc. raz na dobę (nie więcej niż 400 mg raz na dobę) lub 340 mg/m² pc. raz na dobę (nie więcej niż 600 mg raz na dobę) była podobna do ekspozycji u pacjentów dorosłych, którzy otrzymywali imatynib w dawce 400 mg lub 600 mg raz na dobę.

Zaburzenia czynności narządów

Imatynib i jego metabolity nie są w znaczącym stopniu wydalane przez nerki. Pacjenci z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek wykazują większą całkowitą ekspozycję osocza niż pacjenci z prawidłową czynnością nerek. Jest to zwiększenie średnio 1,5 do 2-krotne, co związane jest z 1,5-krotnym zwiększeniem w osoczu stężenia AGP, białka, z którym silnie wiąże się imatynib. Ponieważ imatynib jest tylko w nieznacznym stopniu wydalany przez nerki, klirens wolnego leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest prawdopodobnie zbliżony do takiego, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Mimo, iż wyniki analizy farmakokinetycznej wykazały istnienie znacznych różnic międzyosobniczych, u pacjentów z różnego stopnia zaburzeniami czynności wątroby średnia ekspozycja na imatynib nie zwiększała się w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością tego narządu (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach przedklinicznych profil bezpieczeństwa imatynibu oceniano u szczurów, psów, małp i królików.

W badaniach toksyczności u szczurów, psów i małp po podaniu wielokrotnym stwierdzono zmiany hematologiczne o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. U szczurów i psów towarzyszyły im zmiany w szpiku.

U szczurów i psów narządem docelowym była wątroba. U obu gatunków stwierdzono łagodne do umiarkowanego zwiększenie aktywności aminotransferaz i nieznaczne zmniejszenie stężenia cholesterolu, triglicerydów, białka całkowitego i albumin. Nie stwierdzono zmian histopatologicznych w wątrobie szczurów. U psów, którym podawano imatynib przez 2 tygodnie obserwowano ciężkie uszkodzenie wątroby ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych, martwicą komórek wątrobowych, martwicą w obrębie przewodów żółciowych i rozrostem w obrębie przewodów żółciowych.

U małp, którym podawano imatynib przez 2 tygodnie obserwowano uszkodzenie nerek z ogniskową

mineralizacją, rozszerzeniem cewek nerkowych i zwyrodnieniem cewek nerkowych. U kilku małych stwierdzono zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) i kreatyniny. U szczurów, po podaniu dawki ≥ 6 mg/kg przez 13 tygodni, obserwowano rozrost przejściowego nabłonka brodawek nerkowych i pęcherza moczowego, bez zmian wskaźników w surowicy i moczu. W czasie długotrwałego podawania imatynibu stwierdzono zwiększenie częstości zakażeń oportunistycznych.

W 39-tygodniowym badaniu na małpach, dawkę NOAEL (No Observed Adverse Effect Level, czyli poziom przy którym nie obserwowano działań niepożądanych) ustalono na poziomie najmniejszej dawki leku 15 mg/kg, co stanowi około 1/3 maksymalnej dawki zalecanej ludziom (800 mg) w przeliczeniu na powierzchnię ciała. Podawanie imatynibu powodowało pogorszenie normalnie zahamowanego przewlekłego zakażenia malarią u tych zwierząt.

Imatynib nie miał działania genotoksycznego w badaniach *in vitro* z zastosowaniem komórek bakteryjnych (test Ames), w badaniu *in vitro* z zastosowaniem komórek ssaków (chłoniaka mysiego) i *in vivo* w mikrojąderekowym teście u szczurów. Pozytywne efekty genotoksyczności uzyskano dla imatynibu w badaniu *in vitro* komórek ssaków (komórki jajnika chomików) wykrywającym działanie klastogenne (aberracje chromosomowe) w czasie aktywności metabolicznej. Dwa z produktów pośrednich procesu wytwarzania, obecnych w produkcie końcowym, miały działanie mutagenne w teście Ames. Jeden z nich miał również działanie mutagenne w teście z zastosowaniem komórek chłoniaka mysiego.

W badaniach wpływu na płodność, u samców szczurów otrzymujących 60 mg/kg imatynibu przez 70 dni przed kojarzeniem, masa jąder i najądrzy oraz procent ruchliwych plemników były zmniejszone. Dawka ta jest zbliżona do maksymalnej zalecanej dawki klinicznej (800 mg/dobę) w przeliczeniu na powierzchnię ciała. Podobnego działania nie obserwowano w dawkach ≤ 20 mg/kg. Nieznaczne do umiarkowanego zmniejszenie spermatogenezy obserwowano u psów po podaniu dawek doustnych ≥ 30 mg/kg. Nie stwierdzono wpływu na przebieg kojarzenia i liczbę ciężarnych samic szczurów w grupie otrzymującej imatynib między 14. dniem przed kojarzeniem do 6. dnia potencjalnej ciąży. Po podaniu dawki 60 mg/kg u samic szczurów stwierdzono istotne zwiększenie poimplantacyjnych utrat płodów i zmniejszenie liczby żywych płodów. Nie stwierdzono takiego działania po podaniu dawek ≤ 20 mg/kg.

W badaniu przed- i pourodzeniowego rozwoju u szczurów stwierdzono czerwoną wydzielinę z pochwy w 14. lub 15. dniu ciąży, w grupie otrzymującej doustnie dawkę 45 mg/kg mc./dobę. Po podaniu tej samej dawki liczba urodzonych martwych młodych oraz tych, które padły między 0. a 4. dniem po porodzie była zwiększona. U młodych pokolenia F1, ta sama dawka spowodowała zmniejszenie średniej masy ciała od porodu do momentu uśmiercenia zwierzęcia, a liczba młodych osiagających stadium odwiedzenia napletka była nieznacznie zmniejszona. Płodność w pokoleniu F1 nie była zmieniona, ale zwiększyła się liczba resorpcji i zmniejszyła liczba żywych płodów po podaniu dawki 45 mg/kg mc./dobę. Dawka NOEL (brak działań) zarówno dla matek potomstwa jak i pokolenia F1 wynosiła 15 mg/kg mc./dobę (jedna czwarta maksymalnej dawki stosowanej u ludzi czyli 800 mg).

Imatynib miał działanie teratogenne u szczurów, gdy był podawany w okresie organogenezy w dawkach ≥ 100 mg/kg. Dawka ta jest zbliżona do maksymalnej dawki klinicznej (800 mg/dobę) w przeliczeniu na powierzchnię ciała. Działanie teratogenne dotyczyło: częściowego lub całkowitego braku kości czaszki, przepukliny mózgowej, nieobecności/redukcji kości czołowej i nieobecności kości ciemieniowej. Działania takiego nie obserwowano po dawkach ≤ 30 mg/kg.

W badaniu toksykologicznym, prowadzonym na młodych rozwijających się szczurach (dzień 10-70 po porodzie), nie wykazano żadnego nowego toksycznego wpływu na narządy docelowe w odniesieniu do znanych narządów docelowych u dorosłych szczurów. W badaniu toksykologicznym na młodych osobnikach obserwowano wpływ na wzrost, opóźnienie otwarcia pochwy i separacji napletka, przy około 0,3 do 2-krotności przeciętnej pediatrycznej ekspozycji po podaniu największej zalecanej dawki

340 mg/m² pc. Ponadto u młodych zwierząt (w fazie usamodzielniania się) obserwowano śmiertelność przy około 2-krotności przeciętnej pediatrycznej ekspozycji po podaniu największej zalecanej dawki 340 mg/m² pc.

W 2-letnim badaniu rakotwórczego działania leku na szczury podawanie imatynibu w dawce 15, 30 i 60 mg/kg mc./dobę spowodowało statystycznie istotne skrócenie czasu życia samców po dawkach 60 mg/kg mc./dobę i samic po dawkach \geq 30 mg/kg mc./dobę. Badanie histopatologiczne martwych osobników jako główną przyczynę śmierci lub powód uśmiercenia zwierząt laboratoryjnych wykazało kardiomiopatię (u szczurów obu płci), przewlekłą postępującą chorobę nerek (u samic) oraz brodawczaka gruczołu napletkowego. Narządami docelowymi dla zmian nowotworowych były nerki, pęcherz moczowy, cewka moczowa, gruczoł napletkowy i łechtaczkowy, jelito cienkie, przytarczyce, nadnercza oraz dno żołądka.

Przypadki brodawczaka/raka gruczołów napletkowych/łechtaczkowych odnotowano po podaniu dawek od 30 mg/kg mc./dobę, co stanowi odpowiednio około 0,5 lub 0,3-krotność dobowej ekspozycji na lek u ludzi (na podstawie AUC) po podaniu dawki 400 mg/dobę lub 800 mg/dobę, oraz 0,4-krotność dobowej ekspozycji na lek u dzieci (na podstawie AUC) po podaniu dawki 340 mg/m² pc./dobę. Dawka NOEL (dawka, po której nie ma objawów działań niepożądanych wynosiła 15 mg/kg mc./dobę. Występowanie gruczolaka/raka nerek, brodawczaka pęcherza moczowego i cewki moczowej, gruczolakoraka jelita cienkiego, gruczolaków przytarczyce, łagodnych i złośliwych guzów części rdzennej nadnerczy oraz brodawczaków/raków dna żołądka odnotowano po dawce 60 mg/kg mc./dobę, co stanowiło odpowiednio około 1,7 lub 1-krotność dobowej ekspozycji na lek u ludzi (na podstawie AUC) po podaniu dawki 400 mg/dobę lub 800 mg/dobę oraz 1,2-krotność dobowej ekspozycji na lek u dzieci (na podstawie AUC) po podaniu dawki 340 mg/m² pc./dobę. Dawka, po której nie ma objawów działań niepożądanych (NOEL) wynosiła 30 mg/kg mc./dobę.

Mechanizm oraz znaczenie obserwacji z badań rakotwórczości prowadzonych na szczurach dla ludzi nie zostały jeszcze wyjaśnione.

Do zmian nienowotworowych nie obserwowanych we wcześniejszych badaniach przedklinicznych należały zmiany w układzie sercowo-naczyniowym, w trzustce, w narządach układu wewnątrzwydzielniczego i w zębach. Najważniejsze zmiany to przerost mięśnia sercowego i rozstrzeń jam serca, prowadzące u niektórych zwierząt do objawów niewydolności serca.

Substancja czynna imatynib stanowi zagrożenie środowiskowe dla organizmów żyjących w osadach.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Krospowidon (typ A)
Laktoza jednowodna
Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Żelaza tlenek żółty (E172)
Tytanu dwutlenek (E171)
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Kapsułki 400 mg: żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry składające się z PA/Aluminium/PVC/Aluminium.

Kapsułki 100 mg: Opakowania zawierające 30, 60, 100, 120 lub 180 kapsułek twardych.

Kapsułki 400 mg: Opakowania zawierające 10, 30, 90 lub 100 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.
Węgry

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 21679

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

6.02.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.11.2015