

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Tibaldix, 400 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 400 mg imatynibu (w postaci imatynibu mezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Owalne tabletki powlekane w kolorze od ciemnożółtego do brązowopomarańczowego o długości 21,6 mm i szerokości 10,6 mm ($\pm 5\%$), z linią podziału po jednej stronie i napisem „400” po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Tibaldix jest wskazany do stosowania u

- dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. Chronic Myeloid Leukaemia CML) z chromosomem Philadelphia (bcrabl, Ph+), którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szpiku kostnego jako leczenia pierwszego rzutu;
- dzieci i młodzieży z CML Ph+ w fazie przewlekłej, po niepowodzeniu terapii interferonem alfa lub w fazie akceleracji choroby lub w przełomie blastycznym;
- dorosłych pacjentów z CML Ph+ w przebiegu przełomu blastycznego;
- dorosłych pacjentów 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 rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. plateletderived 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 rearanżacją FIP1L1PDGFR α .

Wpływ imatynibu na rezultat przeszczepu szpiku kostnego nie został ustalony.

Imatynib jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniami mięsakami skóry (ang. dermatofibrosarcoma protuberans DFSP) oraz dorosłych pacjentów z nawracającymi i (lub) z przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego.

U dorosłych pacjentów oraz u dzieci i młodzieży, skuteczność imatynibu została oceniona na podstawie współczynnika ogólnej odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej oraz okresu przeżycia wolnego od progresji choroby 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 nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami GIST i DFSP oraz na podstawie okresu przeżycia bez wznowy w leczeniu adjuwantowym GIST.

Doświadczenie ze stosowaniem imatynibu u pacjentów z MDS/MPD związanymi z rearanzacją genu PDGFR jest bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Z wyjątkiem nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej (CML) brak kontrolowanych badań klinicznych wykazujących korzyść kliniczną lub wydłużony czas przeżycia w tych wskazaniach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien prowadzić lekarz mający doświadczenie w leczeniu pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi oraz mięsakami złośliwymi.

W przypadku dawek innych niż 400 mg lub 800 mg (patrz poniższe zalecenia dotyczące dawkowania) dostępna jest podzielna tabletki o mocy 100 mg.

Przepisaną dawkę należy przyjmować doustnie z posiłkiem, popijając dużą szklanką wody, aby zminimalizować ryzyko podrażnienia przewodu pokarmowego. Dawki 400 mg lub 600 mg należy przyjmować jeden raz na dobę, natomiast dawkę dobową 800 mg należy podawać w dwóch dawkach po 400 mg, rano i wieczorem.

Pacjentom, którzy mają trudność w połykaniu tabletek powlekanych, tabletki można rozpuścić w szklance niegazowanej wody lub soku jabłkowego. Zalecaną liczbę tabletek należy rozpuścić w odpowiedniej ilości płynu (około 50 ml w przypadku tabletki 100 mg i 200 ml w przypadku tabletki 400 mg) i pomieszać łyżeczką. Zawiesinę należy wypić zaraz po całkowitym rozpuszczeniu tabletki (tabletek).

Dawkowanie w leczeniu CML u osób dorosłych w przełomie blastycznym

Zalecane dawkowanie produktu Tibaldix wynosi 600 mg/dobę u dorosłych pacjentów w przebiegu przełomu blastycznego. Przełom blastyczny jest definiowany jako stan, w którym liczba blastów we krwi lub szpiku jest $\geq 30\%$ lub jako obecność ognisk pozaszpikowych innych niż hepatomegalia i splenomegalia.

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

U pacjentów w przełomie blastycznym, u których nie występują poważne działania niepożądane leku ani poważna, niezwiązana z białaczką neutropenia lub trombocytopenia, można rozważyć zwiększenie dawki z 600 mg do maksymalnej dawki 800 mg (podawanej dwa razy na dobę po 400 mg) w leczeniu przełomu blastycznego w następujących przypadkach: postęp choroby (na każdym jej etapie), brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia, brak odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia, utrata uzyskanej wcześniej odpowiedzi hematologicznej i/lub cytogenetycznej. Po zwiększeniu dawki należy uważnie obserwować pacjentów, ponieważ jej zwiększenie może spowodować nasilenie występowania działań niepożądanych.

Dawkowanie w leczeniu CML u dzieci

Dawkowanie u dzieci należy ustalać na podstawie powierzchni ciała (mg/m^2). U dzieci w fazie przewlekłej CML i w fazie zaawansowanej CML zaleca się dawkę $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ na dobę (nie należy stosować całkowitej dawki większej, niż 800 mg). Produkt można podawać w postaci jednej dawki na dobę lub można podzielić dawkę dobową na dwie – jedną podawaną rano i jedną podawaną wieczorem. Zalecenia dotyczące dawkowania są oparte na stosowaniu u niewielkiej liczby dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Brak doświadczenia w leczeniu dzieci poniżej 2 lat.

U dzieci, u których nie występują poważne działania niepożądane leku ani poważna, niezwiązana z białaczką neutropenia lub trombocytopenia, można rozważyć zwiększenie dawki z $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ na dobę do $570 \text{ mg}/\text{m}^2$

(nie przekraczając dawki całkowitej 800 mg) w następujących okolicznościach: postęp choroby (w dowolnym momencie), brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia, brak odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia, utrata uzyskanej wcześniej odpowiedzi hematologicznej i/lub cytogenetycznej. Po zwiększeniu dawki należy uważnie obserwować pacjentów, ponieważ jej zwiększenie może spowodować nasilenie występowania działań niepożądanych.

Dawkowanie w Ph+ ALL u dorosłych pacjentów

Zalecana dawka produktu leczniczego Tibaldix 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 produktu leczniczego Tibaldix 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 produktem leczniczym Tibaldix może różnić się w zależności od wybranego programu leczenia, jednak na ogół dłuższa ekspozycja na Tibaldix dawała lepsze wyniki.

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

Dawkowanie w MDS/MPD

Zalecana dawka produktu leczniczego Tibaldix to 400 mg/dobę u dorosłych pacjentów z MDS/MPD.

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

Dawkowanie w HES/CEL

Zalecana dawka produktu leczniczego Tibaldix 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 produktu leczniczego Tibaldix to 800 mg na dobę.

Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane

Niehematologiczne działania niepożądane

W przypadku wystąpienia niehematologicznego działania niepożądanego po podaniu produktu Tibaldix należy przerwać leczenie do czasu ustąpienia zdarzenia. Następnie, w zależności od początkowego stopnia nasilenia zdarzenia, leczenie można odpowiednio wznowić.

Jeśli stężenie bilirubiny przekroczy 3krotnie górną granicę normy (GGN) lub stężenie transaminaz wątrobowych przekroczy 5krotnie GGN, należy zaprzestać podawania produktu Tibaldix do czasu, gdy stężenie bilirubiny będzie mniejsze niż 1,5krotność GGN, a stężenie transaminaz będzie mniejsze niż 2,5krotność GGN. Leczenie produktem leczniczym Tibaldix można następnie kontynuować, stosując mniejszą dawkę dobową. U osób dorosłych dawkę należy zmniejszyć z 400 do 300 mg lub z 600 do 400 mg lub z 800 mg do 600 mg, natomiast u dzieci z 340 do 260 mg/m²/dobę.

Hematologiczne działania niepożądane

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

Dostosowanie dawki u pacjentów z neutropenią i trombocytopenią:

HES/CEL (dawka początkowa 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l i (lub) płytki krwi < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Przerwać podawanie produktu Tibaldix aż do chwili, gdy ANC > 1,5 x 10⁹/l, a płytki krwi > 75 x 10⁹/l. 2. Ponownie rozpocząć leczenie produktem Tibaldix w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego).
MDS/MPD i GIST (dawka początkowa 400 mg) HES/CEL (po dawce 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l i (lub) płytki krwi < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Przerwać leczenie produktem Tibaldix do czasu, gdy ANC > 1,5 x 10⁹/l i płytki krwi > 75 x 10⁹/l. 2. Ponownie rozpocząć leczenie produktem Tibaldix w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego). 3. W przypadku ponownego zmniejszenia ANC < 1,0 x 10⁹/l i (lub) płytek krwi < 50 x 10⁹/l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania produktu Tibaldix w dawce zmniejszonej do 300 mg.
CML w fazie przewlekłej u dzieci i młodzieży (po dawce 340 mg/m ²)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l i/lub płytki krwi < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Przerwać leczenie produktem Tibaldix do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l, a płytki krwi ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Ponownie rozpocząć leczenie produktem Tibaldix w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego). 3. W przypadku, gdy ANC ponownie będzie < 1,0 x 10⁹/l i/lub płytki krwi < 50 x 10⁹/l, należy powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wznowić leczenie produktem Tibaldix w zmniejszonej dawce 260 mg/m².
CML w fazie przełomu blastycznego i Ph+ ALL (dawka początkowa 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l i/lub płytki krwi < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest związany z białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja). 2. Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę produktu Tibaldix do 400 mg. 3. Jeśli niedobór krwinek 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 ma związku z białaczką, należy odstawić produkt Tibaldix do

		czasu, gdy stężenie ANC będzie $\geq 1 \times 10^9/l$, a stężenie płytek krwi będzie $\geq 20 \times 10^9/l$. Następnie należy 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 płytki krwi < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest związany z białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja). 2. Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę produktu Tibaldix do 260 mg/m². 3. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dawkę należy zmniejszyć do 200 mg/m². 4. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 4 tygodni i nadal nie ma związku z białaczką, należy przerwać leczenie produktem Tibaldix do czasu, gdy stężenie ANC będzie $\geq 1 \times 10^9/l$, a płytek krwi $\geq 20 \times 10^9/l$. Następnie należy wznowić leczenie w dawce 200 mg/m².
DFSP (w dawce 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l i/lub płytki krwi < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Przerwać leczenie produktem Tibaldix do czasu, gdy ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a płytki krwi $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Wznówić leczenie produktem Tibaldix w dawce 600 mg. 3. W razie ponownego zmniejszenia ANC < 1,0 x 10⁹/l i (lub) płytek krwi < 50 x 10⁹/l, należy powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania produktu Tibaldix w dawce zmniejszonej do 400 mg.

ANC (ang. Absolute Neutrophil Count) = bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych

^a występujące po co najmniej 1 miesiącu leczenia

Szczególne populacje pacjentów

Stosowanie u dzieci i młodzieży: Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci z CML poniżej 2 lat (patrz punkt 5.1). Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci z Ph+ ALL jest ograniczone. Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci z MDS/MPD, DFSP, GIST i HES/CEL jest bardzo ograniczone.

Bezpieczeństwo i skuteczność działania imatynibu u dzieci młodszych niż 18 lat z MDS/MPD, DFSP, GIST lub HES/CEL nie została oceniona w badaniach klinicznych. Obecnie, dostępne, opublikowane dane zostały podsumowane w punkcie 5.1, ale nie można dokonać rekomendacji w zakresie dawkowania.

Niewydolność wątroby: Imatynib jest metabolizowany głównie 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	Próby czynnościowe wątroby
Łagodne	Bilirubina całkowita: = 1,5 GGN AspAT: > GGN (może być w normie lub < GGN, jeśli bilirubina całkowita jest > GGN)
Umiarkowane	Bilirubina całkowita: > 1,53,0 GGN AspAT: dowolna wartość
Ciężkie	Bilirubina całkowita: > 310 GGN AspAT: dowolna wartość

GGN = górna granica normy w danej instytucji
AspAT = aminotransferaza asparaginianowa

Niewydolność nerek: Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub dializowani powinni otrzymywać minimalną zalecaną dawkę 400 mg na dobę jako dawkę początkową. Należy jednak zachować ostrożność w przypadku tych pacjentów. Dawka może zostać zmniejszona w przypadku nietolerancji. Jeżeli dawka jest tolerowana może zostać zwiększona w przypadku braku skuteczności (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Stosowanie u osób starszych: Nie prowadzono odrębnych badań dotyczących farmakokinetyki imatynibu u osób starszych. 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 osób starszych.

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, istnieje ryzyko wystąpienia interakcji. Należy zachować ostrożność podczas stosowania imatynibu z inhibitorami proteazy, azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, niektórymi makrolidami (patrz punkt 4.5), substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyklosporyną, pimozydem, takrolimusem, syrolimusem, ergotaminą, diergotaminą, fentanylem, alfentanylem, terfenadyną, bortezomibem, docetakselem, chinidyną), warfaryną i innymi pochodnymi kumaryny (patrz punkt 4.5).

Jednoczesne podawanie imatynibu i produktów leczniczych, które indukują CYP3A4 (np. deksametazonu, fenytoiny, karbamazepiny, ryfampicyny, fenobarbitalu lub ziela dziurawca *Hypericum perforatum*), może powodować istotne zmniejszenie stężenia imatynibu, potencjalnie zwiększając ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Dlatego należy unikać jednoczesnego podawania silnych induktorów CYP3A4 i imatynibu (patrz punkt 4.5).

Niedoczynność tarczycy

W czasie leczenia imatynibem zgłaszano kliniczne przypadki niedoczynności tarczycy u pacjentów po tyroidektomii, którym zastępczo podawano lewotyroksynę (patrz punkt 4.5). U takich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie hormonu tyreotropowego (TSH).

Toksyczny wpływ na wątrobę

Metabolizm imatynibu zachodzi głównie w wątrobie, a tylko 13% jest wydalane przez nerki. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi) należy szczególnie monitorować obraz krwi obwodowej oraz aktywność enzymów wątrobowych (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2). Należy zauważyć, że u pacjentów z rozpoznaniem GIST może dochodzić do przerzutów do wątroby, które mogą powodować upośledzenie jej czynności.

Podczas stosowania imatynibu obserwowano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym niewydolność oraz martwicę wątroby. W przypadku leczenia skojarzonego imatynibem i chemioterapią w dużych dawkach odnotowano zwiększenie częstości występowania ciężkich działań niepożądanych związanych z wątrobą.

Należy ściśle monitorować czynność wątroby w przypadku stosowania imatynibu w skojarzeniu z chemioterapią, o której wiadomo, że może powodować zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Zatrzymanie płynów

U około 2,5% pacjentów z nowo rozpoznaną CML przyjmujących imatynib występowało znaczne zatrzymanie płynów (wysiłek opłucnowy, obrzęk, obrzęk płuc, wodobrzusze, obrzęk powierzchniowy). Dlatego wysoce wskazane jest regularne ważenie pacjentów. Nieoczekiwany, szybki przyrost masy ciała należy uważnie przeanalizować i w razie konieczności zastosować odpowiednie leczenie wspomagające i działania terapeutyczne. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie częstości występowania takich zdarzeń u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów w chorobami serca w wywiadzie. Dlatego należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności serca.

Pacjenci z chorobami serca

Należy uważnie monitorować pacjentów z chorobami serca, czynnikami ryzyka niewydolności serca lub niewydolnością serca w wywiadzie, a wszyscy pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odpowiadającymi niewydolności serca lub nerek wymagają oceny lekarskiej i leczenia.

U pacjentów z zespołem hipereozynofilowym (HES), z utajonym nacieczeniem komórek HES w mięśniu sercowym, pojedyncze przypadki wstrząsu kardiogenego/zaburzeń funkcji lewej komory, były związane z degranulacją komórek HES po rozpoczęciu leczenia imatynibem. Stan ten opisywano jako odwracalny po podaniu glikokortykosteroidów działających ogólnie, zastosowaniu środków podtrzymujących krążenie i czasowym odstawieniu imatynibu. Po zastosowaniu imatynibu sporadycznie zgłaszano działania niepożądane ze strony serca, dlatego przed rozpoczęciem leczenia należy dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z leczeniem imatynibem w populacji z HES/CEL.

Zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) z rearanżacją genu PDGFR mogą być związane z wysokim stężeniem eozynofilów. Z tego względu, 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 będzie nieprawidłowy, należy rozważyć obserwację kardiologiczną i profilaktyczne podawanie glikokortykosteroidów, działających ogólnie (12 mg/kg) przez okres jednego lub dwóch tygodni, jednocześnie z imatynibem na początku leczenia.

Krwawienie z przewodu pokarmowego

W badaniu z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym i/lub rozsianym GIST stwierdzono zarówno krwawienia z przewodu pokarmowego jak i krwawienia wewnątrz guza (patrz punkt 4.8). Na podstawie dostępnych danych nie określono czynników predysponujących (takich jak wielkość guza, umiejscowienie guza, zaburzenia krzepliwości), które mogłyby wskazywać na podwyższone ryzyko wystąpienia jednego z tych dwóch rodzajów krwotoku u pacjentów z rozpoznaniem GIST. Ponieważ zwiększone unaczynienie i skłonność do krwawienia są związane z charakterem i przebiegiem klinicznym GIST, u wszystkich pacjentów należy stosować standardowe postępowanie i procedury w celu monitorowania i leczenia krwotoków.

Ponadto, po wprowadzeniu leku do obrotu, u pacjentów z CML, ALL i innymi chorobami zgłaszano występowanie poszerzenia naczyń okolicy przedodźwiernikowej żołądka (GAVE), rzadkiej przyczyny krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8). W razie potrzeby można rozważyć przerwanie leczenia imatynibem.

Zespół rozpadu guza

Ze względu na możliwość wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS, ang. *tumour lysis syndrome*) przed rozpoczęciem podawania imatynibu zaleca się skorygowanie klinicznie istotnego odwodnienia oraz podwyższonego stężenia kwasu moczowego (patrz punkt 4.8).

Badania laboratoryjne

U pacjentów przyjmujących imatynib należy regularnie wykonywać pełne badanie krwi. Leczenie imatynibem pacjentów chorych na CML może być związane z wystąpieniem neutropenii lub trombocytopenii. Jednak występowanie obniżonej liczby krwinek prawdopodobnie zależy od stopnia zaawansowania choroby i jest częstsze u pacjentów w fazie przyspieszonej CML lub w przełomie blastycznym niż u pacjentów w fazie przewlekłej CML. W takich przypadkach można przerwać leczenie imatynibem 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 zaburzeniem czynności nerek stężenie imatynibu w osoczu wydaje się być większe, niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Prawdopodobnie jest to spowodowane przez zwiększone stężenie alfa kwaśnej glikoproteiny (ang. alphaacid glycoprotein, AGP), białka wiążącego imatynib, w osoczu u tych pacjentów. U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek należy stosować minimalną dawkę początkową. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. W przypadku nietolerancji dawkę można zmniejszyć (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Długotrwałe leczenie imatynibem może być związane z klinicznie istotnym pogorszeniem czynności nerek. Z tego względu należy dokonać oceny czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia imatynibem i ściśle ją monitorować w czasie trwania terapii, zwracając szczególną uwagę na pacjentów z czynnikami ryzyka zaburzeń czynności nerek. W przypadku wystąpienia zaburzeń czynności nerek należy zlecić odpowiednie postępowanie i leczenie, zgodnie ze standardowymi wytycznymi medycznymi.

Dzieci i młodzież

Donoszono o przypadkach opóźnienia wzrostu u otrzymujących imatynib dzieci i młodzieży przed okresem dojrzewania. Długofalowy wpływ długotrwałego leczenia imatynibem na wzrost dzieci jest nieznan. Z tego powodu zalecane jest ściśle monitorowanie wzrostu u dzieci w czasie leczenia imatynibem (patrz punkt 4.8).

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B dochodziło do reaktywacji zapalenia wątroby po otrzymaniu przez nich inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta.

U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Tibaldix. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywną chorobą) i w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia wirusem HBV w trakcie leczenia należy skonsultować się z ekspertami ds. chorób wątroby i leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa HBV, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym Tibaldix, powinni być poddawani ścisłej obserwacji pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia wirusem HBV w trakcie całego okresu leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje czynne, które mogą powodować **zwiększenie** stężenia imatynibu w osoczu:

Substancje hamujące aktywność izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 (np. inhibitory proteazy, takie, jak indynawir, lopinawir/rytonawir, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, nelfinawir, boceprewir; leki przeciwwgrzybicze z grupy leków azolowych, w tym ketokonazol, itraconazol, posakonazol, worykonazol; pewne makrolidy, takie jak erytromycyna, klarytromycyna i telitromycyna) mogą spowalniać metabolizm imatynibu i powodować zwiększenie jego stężenia. Obserwowano istotne zwiększenie stężenia imatynibu (średnie wartości C_{max} i AUC imatynibu wzrosły odpowiednio o 26% i 40%) u zdrowych ochotników, którym jednocześnie podano jedną dawkę ketokonazolu (inhibitora CYP3A4). Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego podawania imatynibu z inhibitorami enzymów z rodziny CYP3A4.

Substancje czynne, które mogą powodować **zmniejszenie** stężenia imatynibu w osoczu:

Substancje będące induktorami CYP3A4 (np. deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital, fosfenytoina, prymidon lub ziele dziurawca *Hypericum perforatum*) mogą powodować istotne zmniejszenie stężenia imatynibu, potencjalnie zwiększając ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Uprzednie wielokrotne podawanie ryfampicyny w dawce 600 mg, a następnie jednorazowe podanie imatynibu w dawce 400 mg powodowało zmniejszenie wartości C_{max} i AUC (0_{∞}) odpowiednio o co najmniej 54% i 74% w stosunku do wartości uzyskanych bez uprzedniego podawania ryfampicyny. Podobne wyniki obserwowano u pacjentów z glejakami złośliwymi, leczonych imatynibem podczas przyjmowania leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy (EIAED), takich jak karbamazepina, okskarbazepina i fenytoina. Wartość AUC imatynibu w osoczu uległa zmniejszeniu o 73% w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi leków przeciwpadaczkowych, pobudzających enzymy. Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfampicyny i innych silnych induktorów CYP3A4 i imatynibu.

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

Imatynib powoduje zwiększenie średnich wartości C_{max} i AUC symwastatyny (substratu CYP3A4) odpowiednio 2 i 3,5krotnie. Wskazuje to na hamowanie aktywności CYP3A4 przez imatynib. Dlatego zaleca się ostrożność w czasie podawania imatynibu z substratami CYP3A4 o wąskim oknie terapeutycznym (np. cyklosporyna, pimozyd, takrolimus, syrolimus, ergotamina, diergotamina, fentanyl, alfentanyl, terfenadyna, bortezomib, docetaksel i chinidyna). Imatynib może powodować zwiększenie stężenia innych leków metabolizowanych przez CYP3A4 (np. triazolobenzodiazepin, blokerów kanału wapniowego z grupy dihydropirydyny, pewnych inhibitorów reduktazy HMGCoA, tj. statyn, i innych) w osoczu.

Ze względu na znane zwiększone ryzyko wystąpienia krwawienia, związane z zastosowaniem imatynibu (np. krwotok), pacjenci wymagający leczenia przeciwzakrzepowego powinni otrzymywać heparynę niskocząsteczkową lub heparynę standardową zamiast pochodnych kumaryny, takich jak warfaryna.

W warunkach *in vitro* imatynib hamuje aktywność izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450 w stężeniach podobnych do stężeń, które mają wpływ na aktywność CYP3A4. Imatynib w dawce 400 mg, podawanej dwa razy na dobę, wykazuje działanie hamujące metabolizm metoprololu zależny od CYP2D6, a wartości C_{max} i AUC metoprololu ulegają zwiększeniu o około 23% (90% CI [1,16–1,30]). Nie wydaje się, żeby konieczna była modyfikacja dawkowania, gdy imatynib jest podawany jednocześnie z substratami CYP2D6. Zaleca się jednak zachowanie ostrożności w przypadku substratów CYP2D6 o wąskim oknie terapeutycznym, takich jak metoprolol. U pacjentów leczonych metoprololem należy rozważyć monitorowanie kliniczne.

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

Dlatego należy zachować ostrożność w jednoczesnym stosowaniu dużych dawek imatynibu i paracetamolu.

U pacjentów po usunięciu gruczołu tarczowego, otrzymujących lewotyroksynę, stężenie lewotyroksyny w osoczu może się zmniejszyć w przypadku jednoczesnego podawania imatynibu (patrz punkt 4.4). Dlatego zaleca się zachowanie ostrożności. Jednak mechanizm obserwowanej interakcji nie jest obecnie znany.

Istnieją kliniczne doświadczenia w jednoczesnym stosowaniu imatynibu i chemioterapii u pacjentów z Ph+ ALL (patrz punkt 5.1), ale interakcje między imatynibem a chemioterapeutykami nie zostały dobrze opisane. Zdarzenia niepożądane, związane ze stosowaniem imatynibu, tj. hepatotoksyczność, mielosupresja czy inne, mogą się nasilać. Donoszono, że jednoczesne stosowanie z Lasparaginazą może wiązać się ze zwiększeniem hepatotoksyczności (patrz punkt 4.8). Dlatego stosowanie imatynibu w skojarzeniu z innymi lekami wymaga szczególnej ostrożności.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom, które mogą zajść w ciążę, należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia.

Ciąża

Istnieją ograniczone dane, dotyczące stosowania imatynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na rozmnażanie (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 imatynib jest stosowany u kobiety ciężarnej, pacjentka musi być poinformowana o potencjalnym zagrożeniu 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 oznaczonych u jednej pacjentki wyniósł 0,5 dla imatynibu i 0,9 dla metabolitu, co wskazuje na większe przenikanie metabolitu do mleka. Biorąc pod uwagę łączne stężenie imatynibu i metabolitu oraz maksymalne dobowe spożycie mleka przez niemowlęta, całkowite stężenie powinno być małe (~10% dawki terapeutycznej). Jednakże skutki narażenia niemowlęcia na małe dawki imatynibu są nieznane, dlatego kobiety stosujące imatynib nie powinny karmić piersią.

Płodność

W badaniach nieklinicznych nie stwierdzono wpływu na płodność samców i samic szczura (patrz punkt 5.3). Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na płodność i gametogenezę u pacjentów przyjmujących imatynib. Pacjenci obawiający się o 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 u nich wystąpić działania niepożądane, takie jak zawroty głowy, zaburzenia widzenia lub senność. Dlatego zaleca się ostrożność w czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Pacjenci w zaawansowanym stadium nowotworów złośliwych mogą mieć szereg objawów, których związek z działaniami niepożądanymi jest trudny do ustalenia, ze względu na różnorodność objawów, związanych z chorobą podstawową, jej postępowaniem i jednoczesnym przyjmowaniem wielu produktów leczniczych.

W badaniach klinicznych, dotyczących przewlekłej białaczki szpikowej (CML) przerwanie leczenia z powodu wystąpienia związanych z lekiem działań niepożądanych odnotowano u 2,4% pacjentów z noworozpoznaną chorobą, u 4% pacjentów w późnym okresie fazy przewlekłej, u których terapia interferonem była nieskuteczna, u 4% pacjentów w fazie akceleracji, u których terapia interferonem była nieskuteczna i u 5% pacjentów w przełomie blastycznym, u których terapia interferonem była nieskuteczna. W przypadku GIST badany lek został odstawiony z powodu wystąpienia związanych z lekiem działań niepożądanych u 4% pacjentów.

Działania niepożądane były podobne we wszystkich wskazaniach, z dwoma wyjątkami. U pacjentów z CML obserwowano więcej przypadków mielosupresji niż u chorych na GIST, co jest prawdopodobnie związane z chorobą podstawową. W badaniu z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym i/lub przerzutowym GIST u 7 (5%) pacjentów wystąpiły krwawienia w 3/4 stopniu według CTC (ang. Common Toxicity Criteria): krwawienia z przewodu pokarmowego (3 pacjentów), krwawienia wewnątrz guza (3 pacjentów) lub oba rodzaje krwawienia (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 zgłaszanych (> 10%) działań niepożądanych, związanych z lekiem, w obu przypadkach należały: łagodne nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, zmęczenie, ból mięśni, kurcze mięśni i wysypka. We wszystkich badaniach często obserwowano powierzchowne obrzęki, opisywane głównie jako obrzęki wokół oczu i obrzęki kończyn dolnych. Jednak, obrzęki te rzadko były ciężkie i ustępowały po podaniu diuretyków, zastosowaniu innych środków wspomagających lub po zmniejszeniu dawki imatynibu.

Po podaniu imatynibu w skojarzeniu z chemioterapią w dużych dawkach, u pacjentów z Ph+ ALL obserwowano przemijający toksyczny wpływ na wątrobę objawiający się zwiększonym stężeniem transaminazy i hiperbilirubinemią.

Różnorodne działania niepożądane, takie jak wysięk opłucnowy, wodobrzusze, obrzęk płuc i szybki przyrost masy ciała, któremu towarzyszy obrzęk powierzchniowy lub nie, można ogólnie opisać jako „zatrzymanie płynów”. Działania te najczęściej ustępują po czasowym odstawieniu imatynibu oraz podaniu diuretyków i innych odpowiednich środków pomocniczych. Niektóre z tych działań niepożądanych mogą mieć jednak ciężki przebieg lub stanowić zagrożenie dla życia. Opisano kilka przypadków zgonu pacjentów w przełomie blastycznym, u których występował złożony obraz kliniczny: wysięk opłucnowy, zastoinowa niewydolność serca i niewydolność nerek. Badania kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży nie wykazały szczególnych różnic pod względem bezpieczeństwa.

Działania niepożądane

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

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

Działania niepożądane i częstość ich występowania zostały przedstawione w Tabeli 1.

Tabela 1 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Niezbyt często: Półpasiec, opryszczka zwykła, zapalenie nosogardła, zapalenie płuc¹, zapalenie zatok, zapalenie tkanki łącznej, zakażenie górnych dróg oddechowych, grypa, zakażenie dróg moczowych, zapalenie żołądka i jelit, posocznica

Rzadko: **Zakażenia grzybicze**

Częstość nieznana Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B²

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Rzadko: Zespół rozpadu guza

Częstość nieznana: Krwawienie z guza/martwica guza*

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo często: Neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość

Często: Pancytopenia, gorączka neutropeniczna

Niezbyt często: Trombocytoza, limfopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, eozynofilia, limfadenopatia

Rzadko: Niedokrwistość hemolityczna

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: Jadłowstręt

Niezbyt często: Hipokaliemia, zwiększony apetyt, hipofosfatemia, zmniejszony apetyt, odwodnienie, skaza moczanowa, hiperurykemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, hiponatremia

Rzadko: Hiperkaliemia, hipomagnezemia

Zaburzenia psychiczne

Często: Bezsenność

Niezbyt często: Depresja, osłabienie popędu płciowego, lęk

Rzadko: Stan splątania

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: Ból głowy³

Często: Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica

<i>Niezbyt często:</i>	Migrena, senność, omdlenia, neuropatia obwodowa, zaburzenia pamięci, rwa kulszowa, zespół niespokojnych nóg, drżenie, krwotok mózgowy
<i>Rzadko:</i>	Zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego, drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego
<i>Częstość 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, obrzęk tarczy
<i>Częstość nieznana:</i>	Krwotok do ciała szklonego*
Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Niezbyt często:</i>	Zawroty głowy, szum uszny, utrata słuchu
Zaburzenia serca	
<i>Niezbyt często:</i>	Kołatania, tachykardia, zastoinowa niewydolność serca ⁴ , obrzęk płuc
<i>Rzadko:</i>	Arytmia, migotanie przedsionków, zatrzymanie akcji serca, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy
<i>Częstość nieznana:</i>	Zapalenie osierdzia*, tamponada serca*
Zaburzenia naczyniowe⁵	
<i>Często:</i>	Zaczerwienie twarzy, krwotok
<i>Niezbyt często:</i>	Nadciśnienie tętnicze, krwiak, krwiak podtwardówkowy, zimne kończyny, niedociśnienie, zespół Raynauda
<i>Częstość nieznana:</i>	Zakrzepica/zator*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Często:</i>	Duszności, krwawienie z nosa, kaszel
<i>Niezbyt często:</i>	Wysięk opłucnowy ⁶ , ból gardła i krtani, zapalenie gardła
<i>Rzadko:</i>	Ból związany z zapaleniem opłucnej, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, krwotok płucny
<i>Częstość nieznana:</i>	Ostra niewydolność oddechowa ¹¹ *, choroba śródmiąższowa płuc*
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Bardzo często:</i>	Nudności, biegunka, wymioty, dyspepsja, ból brzucha ⁷
<i>Często:</i>	Wzdęcia, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowoprzełykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, zapalenie żołądka
<i>Niezbyt często:</i>	Zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego ⁸ , odbijanie, smoliste stolce, zapalenie przełyku, wodobrzusze, wrzód żołądka, krwawe wymioty, zapalenie warg, dysfagia, zapalenie trzustki
<i>Rzadko:</i>	Zapalenie okrężnicy, niedrożność jelita, choroba zapalna jelit
<i>Częstość nieznana:</i>	Niedrożność jelit*, perforacja przewodu pokarmowego*, zapalenie uchyłka*, poszerzenie naczyń okolicy przedodźwiernikowej żołądka (GAVE)*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
<i>Często:</i>	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
<i>Niezbyt często:</i>	Hiperbilirubinemia, zapalenie wątroby, żółtaczka
<i>Rzadko:</i>	Niewydolność wątroby ⁹ , martwica wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Bardzo często:</i>	Obrzęk okołoczodołowy, zapalenie skóry/wypryski/wysypka
<i>Często:</i>	Świąd, obrzęk twarzy, suchość skóry, rumień, łysienie, nocne poty, reakcja
<i>Niezbyt często:</i>	Wysypka krostkowa, siniaki, nasilone pocenie, pokrzywka, wylew krwawy,
<i>Rzadko:</i>	Ostra neutrofilowa dermataza gorączkowa (zespół Sweeta), przebarwienie paznokci, obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, zespół

Częstość nieznana: StevensaJohnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa
Zespół ręka-stopa*, rogowacenie liszajowate*, liszaj płaski*, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)*

Zaburzenia mięśniowoszkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo często: Skurcze mięśni, bóle mięśniowoszkieletowe, w tym bóle mięśni, stawów i bóle kości¹⁰
Często: Obrzęk stawów
Niezbyt często: Sztywność stawów i mięśni
Rzadko: Osłabienie mięśni, zapalenie stawów, rabdomioliza/miopatia
Częstość nieznana: Martwica jałowa kości/martwica stawu biodrowego*, opóźnienie wzrostu u dzieci*

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: Ból nerek, hematuria, ostra niewydolność nerek, częste oddawanie moczu
Częstość nieznana: Przewlekła niewydolność nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Niezbyt często: Ginekomastia, zaburzenia erekcji, krwotok miesiączkowy, nieregularna
Rzadko: Krwotoczne ciało żółte/krwotoczna torbiel jajnika

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo często: Zatrzymanie płynów i obrzęk, zmęczenie
Często: Osłabienie, gorączka, obrzęk tkanki podskórnej, dreszcze, zeszywnienie
Niezbyt często: Ból w klatce piersiowej, złe samopoczucie

Badania diagnostyczne

Bardzo często: Zwiększenie masy ciała
Często: Zmniejszenie masy ciała
Niezbyt często: fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy
Rzadko: Zwiększenie stężenia amylazy we krwi

* Wymienione działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem imatynibu po wprowadzeniu do obrotu. Należą do nich spontanicznie zgłaszane opisy przypadków oraz ciężkie zdarzenia niepożądane w ramach trwających badań, programów rozszerzonego dostępu, klinicznych badań farmakologicznych i badań eksploracyjnych dotyczących stosowania w niezarejestrowanych wskazaniach. Ponieważ działania te dotyczyły populacji o nieokreślonej liczebności, rzetelne oszacowanie częstości występowania lub ustalenie związku przyczynowoskutkowego ze stosowaniem imatynibu nie zawsze jest możliwe.

¹ Zapalenie płuc obserwowano najczęściej u pacjentów po transformacji CML i pacjentów z rozpoznaniem GIST.

² Opisywano reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B powiązaną ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta (patrz punkt 4.4).

³ Bóle głowy występowały najczęściej u pacjentów z rozpoznaniem GIST.

⁴ W analizie pacjentolat zdarzenia niepożądane związane z sercem, w tym zastoinową niewydolność serca, obserwowano częściej u pacjentów po transformacji CML niż u pacjentów w fazie przewlekłej CML.

⁵ Zaczernienie twarzy obserwowano najczęściej u pacjentów z rozpoznaniem GIST, natomiast krwawienie (krwiak, krwotok) występowało najczęściej u pacjentów z rozpoznaniem GIST oraz CML po transformacji (CMLAP i CMLBC).

⁶ Wysiłek opłucnowy obserwowano częściej u pacjentów z rozpoznaniem GIST i CML po transformacji (CMLAP i CMLBC) niż u pacjentów w fazie przewlekłej CML.

⁷⁻⁸ Bóle brzucha i krwotoki z przewodu pokarmowego najczęściej obserwowano u pacjentów z rozpoznaniem GIST.

⁹ Zgłoszono przypadki niewydolności wątroby i martwicy wątroby zakończone zgonem.

¹⁰ Bóle szkieletowe i związane z nimi zdarzenia obserwowano częściej u pacjentów z rozpoznaniem CML niż pacjentów z rozpoznaniem GIST.

¹¹ Zgłaszane przypadki zgonu dotyczyły pacjentów w zaawansowanym stadium choroby, z ciężkimi zakażeniami, znaczną neutropenią i innymi poważnymi chorobami współistniejącymi.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

Hematologia

We wszystkich badaniach z udziałem chorych na CML stwierdzano niedobory krwinek, zwłaszcza neutropenię i trombocytopenię. Wskazywano też na większą częstość występowania po zastosowaniu dużych dawek ≥ 750 mg (badania fazy I). Jednak niedobór krwinek był też wyraźnie związany ze stopniem zaawansowania choroby. Częstość występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) i trombocytopenii (liczba płytek $< 50 \times 10^9/l$) była od 4 do 6 razy większa u pacjentów w przełomie blastycznym i fazie przyspieszenia (odpowiednio 59–64% i 44–63% dla neutropenii i trombocytopenii) w porównaniu z pacjentami z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej (16,7% dla neutropenii i 8,9% dla trombocytopenii). U pacjentów z noworozpoznaną CML w fazie przewlekłej neutropenię 4. stopnia ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) i trombocytopenię (liczba płytek $< 10 \times 10^9/l$) stwierdzano odpowiednio u 3,6% i $< 1\%$ pacjentów. Średni czas trwania neutropenii i trombocytopenii zazwyczaj wynosił odpowiednio 2 do 3 tygodni oraz 3 do 4 tygodni. Zwykle wystarczy zmniejszyć dawkę lub przerwać na jakiś czas leczenie imatynibem, jednak w rzadkich przypadkach może być konieczne definitywne zakończenie podawania produktu. U dzieci i młodzieży chorujących na CML najczęściej obserwowanym efektem toksycznego działania były niedobory krwinek 3. lub 4. stopnia obejmujące neutropenię, trombocytopenię i niedokrwistość. Zasadniczo występowały one w kilku pierwszych miesiącach leczenia.

W badaniu z udziałem pacjentów z nieoperacyjnym i/lub przerzutowym GIST, niedokrwistość 3. i 4. stopnia obserwowano odpowiednio u 5,4% i 0,7% pacjentów. Przynajmniej u niektórych pacjentów mogło to być związane z krwawieniem z przewodu pokarmowego lub wewnątrz guza. Neutropenię 3. i 4. stopnia obserwowano odpowiednio u 7,5% i 2,7% pacjentów, natomiast trombocytopenię 3. stopnia u 0,7% pacjentów. U żadnego pacjenta nie stwierdzono trombocytopenii 4. stopnia. Zmniejszenie liczby białych krwinek (WBC) i neutrofilii występowało przede wszystkim w czasie pierwszych sześciu tygodni leczenia. Po tym okresie wartości te pozostawały na względnie stałym poziomie.

Biochemia

U chorych na CML obserwowano znaczne zwiększenie aktywności transaminaz ($< 5\%$) lub stężenia bilirubiny ($< 1\%$). Zwykle zmiany te ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania leku (mediana czasu trwania tych epizodów wynosiła około jednego tygodnia). Z powodu nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych wątroby leczenie definitywnie zakończono u mniej niż 1% chorych na CML. W przypadku GIST (badanie B2222) zwiększenie aktywności AlAT (aminotransferazy alaninowej) 3. lub 4. stopnia stwierdzono u 6,8% pacjentów, natomiast zwiększenie aktywności AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) 3. lub 4. stopnia u 4,8% pacjentów. Podwyższenie stężenia bilirubiny nie przekraczało 3%.

Stwierdzano przypadki cytolitycznego i cholestatycznego zapalenia wątroby oraz niewydolności wątroby. Niektóre z nich zakończyły się zgonem, między innymi przypadek pacjenta po przyjęciu 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 krajowego systemu zgłaszania do 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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z dawkami większymi, niż zalecana dawka terapeutyczna, jest ograniczone. Pojedyncze przypadki przedawkowania imatynibu zgłaszano spontanicznie i opisywano w literaturze. W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. Na ogół zgłaszanym wynikiem w tych przypadkach było „polepszenie” lub „wyzdrowienie”. Zgłaszano następujące zdarzenia po zastosowaniu różnych zakresów dawkowania:

Osoby dorosłe

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

Od 1800 do 3200 mg (nawet 3200 mg na dobę przez 6 dni): osłabienie, ból mięśni, zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatyny, zwiększenie stężenia bilirubiny, ból żołądkowojelitowy.

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

Od 8 do 10 g (pojedyncza dawka): donoszono o wymiotach i bólu żołądkowojelitowym.

Dzieci i młodzież

U jednego 3letniego chłopca po podaniu pojedynczej dawki 400 mg wystąpiły wymioty, biegunka i jadłowstręt. U innego 3letniego chłopca po podaniu pojedynczej dawki 980 mg wystąpiły zmniejszenie liczby krwinek białych i biegunka.

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor kinazy białkowiec tyrozynowej, kod ATC: L01XE01

Mechanizm działania

Imatynib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinazy tyrozynowej, który silnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej (KT) BcrAbl oraz kilku receptorów KT: Kit, receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych (SCF) kodowanego przez protoonkogen cKit, receptory domeny dyskoidynowej (DDR1 i DDR2), receptory czynnika stymulującego kolonie (CSF1R) oraz receptory alfa i beta płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFRalfa i PDGFRbeta). Imatynib może również hamować procesy komórkowe, w aktywacji których pośredniczą wymienione receptory kinaz.

Działanie farmakodynamiczne

Imatynib jest inhibitorem kinazy białkowiec tyrozynowej, który silnie hamuje kinazę tyrozynową BcrAbl w warunkach *in vitro*, w komórce i w warunkach *in vivo*. Związek ten selektywnie hamuje proliferację i wywołuje apoptozę w komórkach linii BcrAbl dodatnich oraz w komórkach białaczkowych świeżo pobranych od pacjentów z CML) 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 komórek nowotworowych z ekspresją BcrAbl, związek ten samodzielnie wykazuje działanie przeciwnowotworowe.

Imatynib jest również inhibitorem receptorów kinaz tyrozynowych płytkopochodnego czynnika aktywacji (ang. PDGF PlateletDerived Growth Factor), PDGFR i czynnika komórek pnia (ang. Stem Cell Factor SCF), cKit i hamuje procesy komórkowe aktywowane przez PDGF i SCF. Istotna aktywacja receptora PDGF lub kinaz białkotypyrozynowych 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

Ocena skuteczności imatynibu opiera się na całkowitym odsetku odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej oraz czasie przeżycia bez progresji choroby. Z wyjątkiem nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej brak kontrolowanych badań klinicznych, wykazujących takie korzyści kliniczne, jak zmniejszenie objawów związanych z chorobą lub wydłużony czas przeżycia.

Przeprowadzono jedno duże, międzynarodowe, otwarte badania fazy II bez grupy kontrolnej, z udziałem pacjentów z CML z dodatnim chromosomem Philadelphia (Ph+), w przełomie blastycznym. Dodatkowo, w dwóch badaniach I fazy i jednym badaniu II fazy leczono dzieci.

W badaniu klinicznym 38% pacjentów było w wieku ≥ 60 lat, a 12% pacjentów było w wieku ≥ 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.

Pierwszorzędownym punktem oceny skuteczności był odsetek odpowiedzi hematologicznej podawany jako całkowita odpowiedź hematologiczna, brak objawów białaczki (tzn. brak blastów w szpiku i krwi, ale bez pełnej normalizacji obrazu krwi obwodowej, jak ma to miejsce w przypadku całkowitej odpowiedzi hematologicznej) lub powrót do fazy przewlekłej CML przy takich samych kryteriach oceny jak w badaniu z udziałem pacjentów w fazie akceleracji. W badaniu tym odpowiedź hematologiczną uzyskano u 31% pacjentów (36% w grupie nieleczonych wcześniej pacjentów i 22% w grupie leczonych wcześniej pacjentów). Odsetek odpowiedzi był większy w grupie pacjentów otrzymujących lek w dawce 600 mg (33%) w porównaniu z pacjentami otrzymującymi lek w dawce 400 mg (16%, $p = 0,0220$). Szacowana mediana czasu przeżycia nieleczonych wcześniej i leczonych wcześniej pacjentów wynosi odpowiednio 7,7 i 4,7 miesiąca.

Przełom blastyczny w białaczce szpikowej: do badań fazy I została włączona ograniczona liczba pacjentów ($n = 10$). Odsetek odpowiedzi hematologicznej wyniósł 70%; odpowiedź utrzymywała się przez 23 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	8%
Brak objawów białaczki (NEL)	5%

Powrót do fazy przewlekłej (RTC)	18%
Większa odpowiedź Cytogenetyczna ²	15% (11.2 – 20.4)
Całkowita	7%
(Potwierdzona ³) [95% CI]	(2%) [0.6 – 4.4]
Częściowa	8%

¹Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie odpowiedzi powinny być potwierdzone po ≥ 4 tygodniach):
CHR (ang. Complete Haematological Response): [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 (ang. 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 (ang. 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%).

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

Dzieci i młodzież: 26 pacjentów w wieku < 18 lat w fazie przewlekłej CML ($n = 11$), w przełomie blastycznym w przebiegu CML lub z rozpoznaniem ostrej białaczki Ph+ ($n = 15$) zakwalifikowano do badania fazy I, oceniającego zwiększanie dawek. Pacjenci ci byli wcześniej intensywnie leczeni: u 46% zastosowano wcześniej BMT, a u 73% chemioterapię wieloskładnikową. Pacjenci byli leczeni imatynibem w dawkach: 260 mg/m²/dobę ($n = 5$), 340 mg/m²/dobę ($n = 9$), 440 mg/m²/dobę ($n = 7$) i 570 mg/m²/dobę ($n = 5$). Z 9 pacjentów w fazie przewlekłej CML i dostępnymi wynikami badań cytogenetycznych u 4 (44%) i 3 (33%) uzyskano odpowiednio całkowitą i częściową odpowiedź cytogenetyczną. Odsetek MCyR wyniósł 77%.

Łącznie 51 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży w fazie przewlekłej noworozpoznanej lub nieleczonej CML, włączono do wielośrodowego badania fazy II, prowadzonego metodą otwartej próby w jednej grupie. Pacjentów leczono imatynibem w dawce 340 mg/m²/dobę. Leczenia nie przerywano, ponieważ nie stwierdzano toksycznego działania, wymagającego zmniejszenia dawki. Leczenie imatynibem powodowało szybką odpowiedź u dzieci i młodzieży z noworozpoznaną CML. Po 8 tygodniach leczenia CHR wyniósł 78%. U 65% pacjentów wysokiemu wskaźnikowi CHR towarzyszyła całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CCyR). Wynik ten jest porównywalny z wynikiem uzyskanym u osób dorosłych. Ponadto częściową odpowiedź cytogenetyczną (PCyR) obserwowano u 16% pacjentów, a większą odpowiedź cytogenetyczną (MCyR) u 81%. U większości pacjentów CCyR została uzyskana między 3. a 10. miesiącem. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi, oszacowana metodą KapłanaMeiera, wyniosła 5,6 miesiąca.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań imatynibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z rozpoznaniem przewlekłej białaczki szpikowej z chromosomem Philadelphia (translokacja bcrabl) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Badania kliniczne w Ph+ ALL

Nowo rozpoznana Ph+ ALL: W kontrolowanym badaniu klinicznym (ADE10), porównującym imatynib do chemioterapii indukcyjnej u 55 pacjentów w wieku co najmniej 55 lat z noworozpoznaną 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 ze znacznie większym zmniejszeniem ilości transkryptów bcrabl 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 4) i po 8 tygodniach po indukcji ilość transkryptów bcrabl była identyczna w obu grupach 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 noworozpoznaną 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 4) wywołał całkowitą odpowiedź hematologiczną w 93% (u 147 z 158 pacjentów podlegających ocenie) oraz 90% wskaźnik dużej 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. diseasefree survival DFS) oraz całkowity czas przeżycia (ang. overall survival OS) stale przekraczały 1 rok i były wyższe 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 ² doustnie, dni 15; CP 200 mg/m ² i.v., dni 3, 4, 5; MTX 12 mg dooponowo, dzień 1
Indukcja remisji	DEX 10 mg/m ² doustnie, dni 67, 1316; VCR 1 mg i.v., dni 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 h), dni 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) dzień 1; AraC 60 mg/m ² i.v., dni 2225, 2932
Terapia konsolidacyjna I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), dni 1, 15; 6MP 25 mg/m ² doustnie, dzień 120
Terapia konsolidacyjna II, IV	AraC 75 mg/m ² i.v. (1 h), dni 15; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), dni 15
Badanie AAU02	
Leczenie indukcyjne (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicyna 30 mg/m ² i.v., dni 13, 1516; VCR 2 mg całkowita dawka i.v., dni 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dni 1, 8; Prednizon 60 mg/m ² doustnie, dni 17, 1521; IDA 9 mg/m ² doustnie, dni 128; MTX 15 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22; AraC 40 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22; Metyloprednizolon 40 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22

Terapia konsolidacyjna (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	AraC 1000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h), dni 14; Mitoksantron 10 mg/m ² i.v. dni 35; MTX 15 mg dooponowo, dzień 1; Metylprednizolon 40 mg dooponowo, dzień 1
Badanie ADE04	
Faza wstępna	DEX 10 mg/m ² doustnie dni 15; CP 200 mg/m ² i.v., dni 35; MTX 15 mg dooponowo, dzień 1
Leczenie indukcyjne I	DEX 10 mg/m ² doustnie, dni 15; VCR 2 mg i.v., dni 6, 13, 20; Daunorubicyna 45 mg/m ² i.v., dni 67, 1314
Leczenie indukcyjne II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), dni 26, 46; AraC 75 mg/m ² i.v. (1 h), dni 28–31, 3538, 4245; 6MP 60 mg/m ² doustnie, dni 2646
Terapia konsolidacyjna	DEX 10 mg/m ² doustnie, dni 15; Windezyna 3 mg/m ² i.v., dzień 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h), dzień 1; Etopozyd 250 mg/m ² i.v. (1 h) dni 45; AraC 2x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), dzień 5
Badanie AJP01	
Leczenie indukcyjne	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h), dzień 1; Daunorubicyna 60 mg/m ² i.v. (1 h), dni 13; Winkrystyna 1,3 mg/m ² i.v., dni 1, 8, 15, 21; Prednizolon 60 mg/m ² /dobę doustnie
Terapia konsolidacyjna	Naprzemienna chemioterapia: duże dawki chemioterapii z MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), dzień 1 i AraC 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 15
Badanie AUS01	
Leczenie indukcyjnokonsolidacyjne	Schemat HyperCVAD: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), dni 13; Winkrystyna 2 mg i.v., dni 4, 11; Doksorubicyna 50 mg/m ² i.v. (24 h), dzień 4; DEX 40 mg/dobę w dniach 14 i 1114, naprzemiennie z MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), dzień 1, AraC 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), dni 23 (ogółem 8 cykli 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 glikokortykosteroidów jako profilaktykę dla ośrodkowego układu nerwowego.	
AraC: arabinozyd cytozyny; CP: cyklofosfamid; DEX: deksametazon; MTX: metotreksat; 6MP: 6merkaptopuryna; VM26: tenipozyd; VCR: winkrystyna; IDA: idarubicyna; i.v.: dożylnie	

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 dużej 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 jest kontrolowanych badań klinicznych wykazujących korzyść kliniczną lub wydłużony czas przeżycia. Przeprowadzono jedno otwarte, wielośrodkowe badanie kliniczne fazy II (badanie B2225), testujące imatynib w różnych populacjach pacjentów cierpiących na zagrażające życiu choroby, związane z kinazą białkotypyrozynową 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 rearanżację 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 rearanżację 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 niedawnej 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 RTPCR. Odpowiedź hematologiczna i cytogenetyczna utrzymywała się odpowiednio przez średnio 49 miesięcy (zakres 19–60) i 47 miesięcy (zakres 16–59). Całkowite przeżycie od chwili rozpoznania wynosi 65 miesięcy (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, wielośrodkowe badanie kliniczne fazy II (badanie B2225), testujące imatynib w różnych populacjach pacjentów cierpiących na zagrażające życiu choroby związane z kinazą białkotypyrozynową Abl, Kit lub PDGFR. W badaniu tym, 14 pacjentów z HES/CEL otrzymywało imatynib w dawce od 100 mg do 1000 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 FIP1L1PDGFR α . W trzech innych publikacjach opisano dodatkowo czterech pacjentów z HES i dodatnim wynikiem na obecność kinazy fuzyjnej FIP1L1PDGFR α . U wszystkich 65 pacjentów z obecnością kinazy fuzyjnej FIP1L1PDGFR α uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną utrzymującą się przez wiele miesięcy (zakres od 1+ do 44+ miesięcy do czasu publikacji). Jak doniesiono w ostatnio opublikowanej pracy, u 21 ze wspomnianych 65 pacjentów również uzyskano całkowitą remisję molekularną, przy medianie czasu trwania obserwacji wynoszącej 28 miesięcy (zakres 13-67 miesięcy). Wiek tych pacjentów wynosił 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.

Brak kontrolowanych badań klinicznych u dzieci i młodzieży z HES/CEL. W 3 publikacjach zanotowano przegrupowanie genu PDGFR związanego z HES/CEL u trzech (3) pacjentów. Wiek pacjentów wynosił od 2 do 16 lat, imatynib podawano w dawce 300 mg/m² na dobę lub dawkach od 200 do 400 mg dziennie.

U wszystkich chorych uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną, całkowitą odpowiedź cytogenetyczną i/lub pełną 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 niekwalifikujący się do ponownej resekcji. Pierwszorzędowe parametry skuteczności leku opierały się na obiektywnych wskaźnikach 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 400 mg (4 przypadki) lub 800 mg (1 przypadek) imatynibu na dobę. Dziecko otrzymywało dawkę 400 mg/m² pc. na dobę, zwiększoną następnie do 520 mg/m² pc. 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

Farmakokinetykę imatynibu oceniono dla zakresu dawek od 25 do 1000 mg. Profile farmakokinetyczne w osoczu były analizowane w 1. dobie oraz albo w 7., albo w 28. dobie, kiedy stężenie w osoczu osiągnęło stan stacjonarny.

Wchłanianie

Średnia bezwzględna dostępność biologiczna imatynibu wynosi 98%. Po podaniu doustnym obserwowano dużą międzyosobniczą zmienność wartości AUC imatynibu w osoczu. Po podaniu podczas posiłku wysokotłuszczowego szybkość wchłaniania imatynibu była minimalnie mniejsza (zmniejszenie C_{max} o 11% i wydłużenie t_{max} o 1,5 h), a wartość AUC nieco mniejsza (7,4%) w porównaniu z przyjmowaniem leku na czczo. Nie badano wpływu wcześniejszej operacji w obrębie przewodu pokarmowego na wchłanianie leku.

Dystrybucja

W badaniach *in vitro*, przy klinicznie znamiennej stężeniu imatynibu, wiązanie z białkami osocza wyniosło około 95% i dotyczyło głównie albumin i kwaśnej alfa-glikoproteiny oraz, w niewielkim stopniu, lipoproteiny.

Metabolizm

Głównym metabolitem we krwi człowieka jest pochodna Ndemetylowa piperazyny, która w warunkach *in vitro* wykazuje podobną siłę działania jak związek macierzysty. Wartość AUC metabolitu w osoczu wynosiła zaledwie 16% wartości AUC imatynibu. Wiązanie Ndemetylowego metabolitu z białkami osocza jest podobne jak w przypadku związku macierzystego.

Imatynib i jego Ndemetylowy metabolit stanowią łącznie około 65% radioaktywności we krwi (AUC(0-48 h)). 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 P450 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 (IC₅₀ 50 µM) i flukonazol (IC₅₀ 118 µM) wykazywały działanie hamujące metabolizm imatynibu, które może mieć znaczenie kliniczne.

Badania *in vitro* pokazały, że imatynib jest inhibitorem kompetycyjnym standardowych substratów CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4/5. Wartości K_i w mikrosomach izolowanych z ludzkiej wątroby wyniosły odpowiednio 27, 7,5 i 7,9 µmol/l. Maksymalne stężenie imatynibu w osoczu pacjentów wynosi 2–4 µmol/l. Dlatego możliwe jest hamowanie metabolizmu podawanych jednocześnie leków metabolizowanych przez CYP2D6 i/lub CYP3A4/5. Imatynib nie wpływa na biotransformację 5fluorouracylu, ale w wyniku hamowania kompetycyjnego CYP2C8 (K_i = 34,7 µM) hamuje metabolizm paklitakselu. Ta wartość K_i jest dużo większa niż oczekiwane stężenie imatynibu w osoczu pacjentów i dlatego nie należy oczekiwać interakcji po równoczesnym podaniu 5fluorouracylu lub paklitakselu z imatynibem.

Eliminacja

Na podstawie wykrywania związku(ów) po doustnym podaniu znakowanego ¹⁴C imatynibu w ciągu 7 dni wykryto około 81% dawki w kale (68% dawki) i moczu (13% dawki). 25% dawki imatynibu jest wydalane w postaci niezmienionej (5% w moczu, 20% w kale), pozostałą część stanowią metabolity.

Farmakokinetyka w osoczu

Po podaniu doustnym zdrowym ochotnikom okres półtrwania (t_{1/2}) wynosił około 18 godzin, co wskazuje, że podawanie raz na dobę jest właściwe. Po podaniu doustnym imatynibu w dawkach w zakresie od 25 do 1000 mg obserwowano liniowy, proporcjonalny do zwiększanej dawki wzrost średnich wartości AUC. Nie odnotowano zmiany w farmakokinetyce imatynibu po wielokrotnym podawaniu, a kumulacja była od 1,5 do 2,5krotnie większa w stanie stacjonarnym przy dawkowaniu raz na dobę.

Farmakokinetyka u pacjentów z rozpoznaniem GIST

U pacjentów z GIST stężenie w stanie stacjonarnym było 1,5krotnie większe niż u pacjentów z CML po podaniu tych samych dawek (400 mg na dobę). Na podstawie wstępnej analizy farmakokinetyki w populacji pacjentów z rozpoznaniem GIST stwierdzono, że trzy zmienne (albuminy, WBC i bilirubina) mają statystycznie istotny związek z farmakokinetyką imatynibu. Zmniejszone stężenie albumin powodowało zmniejszenie klirensu (CL/f), a zwiększone stężenie WBC powodowało zmniejszenie CL/f. Jednak te zależności nie były na tyle wyraźne, żeby stanowić podstawę do zmiany dawkowania. W tej populacji pacjentów występowanie przerzutów do wątroby może potencjalnie prowadzić do niewydolności nerek i zmniejszenia metabolizmu.

Farmakokinetyka populacyjna

Na podstawie analizy farmakokinetyki w populacji pacjentów z rozpoznaniem CML stwierdzono niewielki wpływ wieku na objętość dystrybucji (wzrost o 12% u pacjentów w wieku > 65 lat). Zmiana ta nie ma znaczenia klinicznego. Wpływ masy ciała na klirens imatynibu przedstawia się następująco: u pacjentów o masie ciała 50 kg średni klirens powinien wynosić 8,5 l/h, natomiast u pacjentów o masie ciała 100 kg klirens zwiększył się do 11,8 l/h. Uważa się, że zmiany te nie uzasadniają dostosowywania dawkowania do masy ciała. Płeć pacjentów nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne imatynibu.

Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży

Tak jak u osób dorosłych, u dzieci i młodzieży po podaniu doustnym imatynib był szybko wchłaniany zarówno w badaniach fazy I, jak i badaniach fazy II. Stosowanie dawek 260 i 340 mg/m²/dobę u dzieci pozwalało uzyskać takie samo stężenie jak stosowanie odpowiednio 400 mg i 600 mg u osób dorosłych. Porównanie AUC₍₀₋₂₄₎ w dniu 8. i 1. podawania dawki 340 mg/m²/dobę wykazało 1,7krotną kumulację po wielokrotnym podaniu 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. Wydaje się, że u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek stężenie w osoczu jest większe, niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jest to wzrost o średnio od 1,5 do 2 razy. Odpowiada on 1,5krotnemu wzrostowi stężenia AGP w osoczu białka, z którym silnie wiąże się imatynib. Ponieważ imatynib jest tylko w nieznacznym stopniu wydalany przez nerki, klirens wolnego imatynibu jest prawdopodobnie podobny u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek i u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Mimo że wyniki analizy farmakokinetyki pokazały znaczne różnice osobnicze, średnie stężenie imatynibu nie było większe u pacjentów z różnego stopnia zaburzeniami czynności wątroby, w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby (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 wielokrotnych dawek stwierdzano zmiany hematologiczne, od łagodnych do umiarkowanych. U szczurów i psów zmianom tym towarzyszyły zmiany w szpiku kostnym.

U szczurów i psów narządem docelowym była wątroba. U obu gatunków stwierdzano łagodne lub umiarkowane zwiększenie aktywności transaminaz i niewielkie zmniejszenie stężenia cholesterolu, triglicerydów, białka całkowitego i albumin. Nie stwierdzono zmian histopatologicznych w wątrobie szczurów. U psów leczonych 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, leczonych przez 2 tygodnie, obserwowano uszkodzenie nerek z ogniskową mineralizacją, poszerzeniem cewek nerkowych i martwicą cewek. U kilku zwierząt stwierdzono zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) i kreatyniny. U szczurów, po podawaniu dawki ≥ 6 mg/kg w czasie 13tygodniowego badania, stwierdzono rozrost przejściowego nabłonka brodawek nerkowych i pęcherza moczowego, bez zmian parametrów oznaczanych w surowicy i moczu. W czasie długotrwałego podawania imatynibu obserwowano zwiększenie częstości występowania zakażeń oportunistycznych.

W 39tygodniowym badaniu na małpach ustalono dawkę NOAEL (ang. No Observed Adverse Effect Level, czyli taką, przy której nie obserwowano działań niepożądanych) na najniższym poziomie 15 mg/kg, co stanowi około 1/3 maksymalnej dawki zalecanej do stosowania u ludzi (800 mg) w przeliczeniu na masę ciała. Podawanie imatynibu powodowało u tych zwierząt nasilenie normalnie tłumionych zakażeń malarią.

Imatynib nie miał działania genotoksycznego w badaniach *in vitro* z zastosowaniem komórek bakteryjnych (test Ames), w badaniach *in vitro* z zastosowaniem komórek ssaków (chłoniak mysi) i mikrojąderkowym teście *in vivo* u szczurów. Działanie genotoksyczne imatynibu stwierdzono również w badaniu *in vitro* z zastosowaniem komórek ssaka (komórek jajnika chomika chińskiego) pod kątem działania klastogennego (aberracja chromosomu) w czasie aktywacji metabolizmu. Dwa z produktów pośrednich procesu wytwarzania, obecnych w produkcie gotowym, miały działanie mutagenne w teście Ames. Jeden z nich miał również działanie w teście z zastosowaniem komórek chłoniaka mysiego.

W badaniach oceniających wpływ na płodność, u samców szczurów otrzymujących dawkę 60 mg/kg przez 70 dni, poprzedzających łączenie w pary, stwierdzono zmniejszenie masy jąder i najądrzy oraz procenta ruchliwych plemników. Dawka ta jest zbliżona do maksymalnej dawki klinicznej 800 mg/dobę w przeliczeniu na masę ciała. Nie stwierdzono takiego działania po zastosowaniu dawek ≤ 20 mg/kg. Nieznaczne lub umiarkowane zmniejszenie spermatogenezy obserwowano również u psów po podaniu

doustnym dawki ≥ 30 mg/kg. Nie stwierdzono wpływu na przebieg łączenia w pary i liczbę ciężarnych samic szczurów po podawaniu dawek przez 14 dni poprzedzających łączenie w pary i do 6. dnia ciąży. Po podaniu dawki 60 mg/kg u samic szczurów stwierdzono istotne zwiększenie liczby utraconych płodów po implantacji i zmniejszenie liczby żywych płodów. Nie stwierdzono takiego działania po zastosowaniu dawek ≤ 20 mg/kg.

W badaniu oceniającym przed i pourodzeniowy rozwój u szczurów w grupie otrzymującej dawkę 45 mg/kg/dobę stwierdzono czerwoną wydzielinę z pochwy albo w 14., albo w 15. dobie ciąży. Po podaniu tej samej dawki liczba martwo urodzonych młodych oraz młodych, które padły w okresie od porodu do 4. doby po urodzeniu uległy zwiększeniu. U młodych pokolenia F1 ta sama dawka powodowała zmniejszenie średniej masy ciała od porodu do końca badania, a liczba młodych osiągających stadium odwiedzenia napletka była nieznacznie mniejsza. Płodność w pokoleniu F1 nie była zmieniona, ale zwiększyła się liczba resorpcji i zmniejszyła się liczba żywych płodów po podaniu dawki 45 mg/kg/dobę. Dawka NOEL (przy której nie obserwowano działań niepożądanych), zarówno dla matek, jak i pokolenia F1, wynosiła 15 mg/kg/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 masę ciała. Działanie teratogenne objawiało się jako częściowy lub całkowity brak kości czaszki, przepuklina mózgowia, nieobecność/redukcja kości czołowej i nieobecność 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 2letnim badaniu rakotwórczego działania na szczury, podawanie imatynibu w dawce 15, 30 i 60 mg/kg/dobę powodowało statystycznie istotne skrócenie czasu życia samców po dawce 60 mg/kg/dobę i samic po dawkach ≥ 30 mg/kg/dobę. Badanie histopatologiczne martwych osobników jako główne przyczyny śmierci lub powód uśmiercenia zwierząt wykazało kardiomiopatię (u obu płci), przewlekłą postępującą nefropatię (u samic) i brodawczaka gruczołu napletkowego. Narządami docelowymi dla zmian nowotworowych były nerki, pęcherz moczowy, cewka moczowa, gruczoł napletkowy i łechtaczkowy, jelito cienkie, przytarczycy, nadnercza i niegruczołowa część żołądka.

Przypadki brodawczaka/raka gruczołu napletkowego/łechtaczkowego obserwowano po podaniu dawek od 30 mg/kg/dobę, co stanowi odpowiednio około 0,5 lub 0,3krotność dawki dobowej, stosowanej u ludzi (na podstawie AUC) po podaniu dawki 400 mg/dobę lub 800 mg/dobę i 0,4krotności dawki dobowej stosowanej u dzieci (na podstawie AUC) po podaniu dawki 340 mg/m²/dobę. Dawka NOEL (przy której nie obserwowano działań niepożądanych) wyniosła 15 mg/kg/dobę. Występowanie gruczolaka/raka nerek, brodawczaka pęcherza moczowego i cewki moczowej, gruczolakoraka jelita cienkiego, gruczolaka przytarczyc, łagodnych i złośliwych guzów części rdzennej nadnerczy oraz brodawczaka/raka niegruczołowej części żołądka odnotowano po dawce 60 mg/kg/dobę, co stanowi odpowiednio 1,7 lub 1krotność dawki dobowej stosowanej u ludzi (na podstawie AUC) po podaniu odpowiednio dawki 400 mg/dobę lub 800 mg/dobę, oraz 1,2krotność dawki dobowej stosowanej u dzieci (na podstawie AUC) po dawce 340 mg/m²/dobę. Dawka NOEL (przy której nie obserwowano działań niepożądanych) wyniosła 30 mg/kg/dobę.

Mechanizm i znaczenie dla ludzi przedstawionych wyników badań nad działaniem rakotwórczym u szczurów nie zostały wyjaśnione.

Do zmian nienowotworowych nieobserwowanych we wcześniejszych badaniach przedklinicznych należały zmiany w układzie sercowonaczyniowym, trzustce, narządach układu wewnątrzwydzielniczego

i w zębach. Najważniejszymi zmianami były przerost mięśnia sercowego i rozstrzeń jam serca, prowadzące u niektórych zwierząt do objawów niewydolności serca.

Substancja czynna imatynib wykazuje zagrożenie dla środowiska dla organizmów żyjących w materiałach osadowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona
Powidon
Krospowidon (typ A)
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Makrogol 400
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Opakowanie zawiera 30 tabletek powlekanych.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praga 7
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22016

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28/07/2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI
PRODUKTU LECZNICZEGO**

18.04.2016