

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imatinib Apotex, 100 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera 100 mg imatynibu (w postaci imatynibu mezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Okrągłe, brązowawo-pomarańczowe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o ściętych brzegach z wytłoczonym napisem „IMA”, linią podziału i „100” po jednej stronie i „APO” po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Imatinib Apotex jest wskazany do stosowania w leczeniu:

- dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (CML) z obecnością chromosomu Philadelphia (Bcr-Abl, Ph+), którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szpiku jako leczenia pierwszego wyboru.
- dzieci i młodzieży z CML Ph+ w fazie przewlekłej, po nieskutecznym leczeniu interferonem alfa lub w fazie akceleracji choroby, lub przełomu blastycznego.
- dorosłych pacjentów z CML Ph+ w przebiegu przełomu blastycznego.
- dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph+ ALL) jednocześnie z chemioterapią.
- dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL w monoterapii.
- dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (MDS/MPD) związanymi z rearanzacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR).
- dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (HES) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (CEL) z rearanzacją FIP1L1-PDGFR α .

Nie oceniano wpływu imatynibu na wynik transplantacji szpiku.

Imatinib Apotex jest wskazany w:

- leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry (DFSP) oraz dorosłych pacjentów z nawracającymi i (lub) z przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego. U dorosłych pacjentów oraz 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 DFSP. Doświadczenie w stosowaniu imatynibu u pacjentów z MDS/MPD związanymi z rearanżacją genu PDGFR jest bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Brak kontrolowanych badań klinicznych wykazujących korzyść kliniczną lub wydłużone przeżycie w tych wskazaniach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinno być rozpoczęte przez lekarza doświadczonego w leczeniu pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi i mięsakami złośliwymi.

Dla dawek 200 mg i większych (patrz zalecane dawkowanie poniżej) są dostępne podzielne tabletki powlekane Imatinib Apotex, 400 mg. Gdy konieczne jest zastosowanie dawek mniejszych niż 200 mg, można zastosować Imatinib Apotex, 100 mg lub inny odpowiedni produkt imatynibu dostępny na rynku.

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

W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć tabletek powlekanych, można je rozpuścić w szklance niegazowanej wody lub soku jabłkowego. Wymaganą ilość tabletek należy umieścić w odpowiedniej objętości napoju (średnio 200 ml na tabletkę 400 mg) i mieszać łyżką. Zawiesinę należy podać po całkowitym rozpadzie tabletki.

Dawkowanie w CML u dorosłych pacjentów

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Imatinib Apotex to 600 mg/dobę u dorosłych pacjentów w fazie przełomu blastycznego. Przełom blastyczny jest definiowany jako stan, w którym liczba blastów we krwi lub szpiku wynosi $\geq 30\%$ 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 w fazie przełomu blastycznego, u których nie występują ciężkie działania niepożądane, ani ciężka neutropenia lub trombocytopenia, nie spowodowane białaczką można rozważyć zwiększenie dawki z 600 mg do 800 mg 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; lub utrata osiągniętej uprzednio odpowiedzi hematologicznej i (lub) cytogenetycznej. Po zwiększeniu dawki należy uważnie obserwować pacjentów, ponieważ jej zwiększenie może spowodować zwiększenie częstości działań niepożądanych.

Dawkowanie w CML u dzieci

Dawkowanie u dzieci należy ustalać na podstawie powierzchni ciała (mg/m^2 pc.). U dzieci w fazie przewlekłej CML i fazach zaawansowanych CML zaleca się dawkę $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ pc./dobę (nie należy stosować maksymalnej dawki większej niż 800 mg). Produkt leczniczy można podawać w jednej dawce

dobowej lub można ją podzielić na dwie części - jedną podawaną rano i drugą wieczorem. Zalecenia dotyczące dawkowania są oparte na stosowaniu u małej liczby dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1 i 5.2). Brak doświadczenia w leczeniu dzieci w wieku poniżej 2 lat.

U dzieci, u których nie występują ciężkie działania niepożądane ani ciężka neutropenia lub trombocytopenia nie spowodowane białaczką, można rozważyć zwiększenie dawki z 340 mg/m² pc. do 570 mg/m² pc./dobę (nie należy stosować maksymalnej dawki większej niż 800 mg) 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; lub utrata osiągniętej uprzednio odpowiedzi hematologicznej i (lub) cytogenetycznej. Po zwiększeniu dawki należy uważnie obserwować pacjentów, ponieważ jej zwiększenie może spowodować zwiększenie częstości działań niepożądanych.

Dawkowanie w Ph+ ALL

Zalecana dawka produktu Imatinib Apotex u dorosłych pacjentów z Ph+ ALL to 600 mg/dobę. 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 Imatinib Apotex w dawce 600 mg/dobę jednocześnie 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 Imatinib Apotex może różnić się w zależności od wybranego programu leczenia, jednak na ogół dłuższa ekspozycja na Imatinib Apotex dawała lepsze wyniki.

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

Dawkowanie w MDS/MPD

Zalecana dawka produktu Imatinib Apotex u dorosłych pacjentów z MDS/MPD to 400 mg/dobę.

Czas trwania leczenia: W jedynym przeprowadzonym do tej pory badaniu klinicznym, 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 u dorosłych pacjentów z HES/CEL wynosi 100 mg/dobę.

Można rozważyć zwiększenie dawki ze 100 mg do 400 mg, gdy nie występują reakcje niepożądane, 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 Imatinib Apotex to 800 mg/dobę.

Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane

Niehematologiczne działania niepożądane

Jeśli wystąpią ciężkie, niehematologiczne działania niepożądane, należy przerwać leczenie produktem Imatinib Apotex do czasu ich ustąpienia. Następnie w zależności od początkowego stopnia ciężkości zdarzenia niepożądanego, można wznowić właściwe leczenie.

Jeśli stężenie bilirubiny przekroczy 3-krotnie górną granicę normy lub aktywność aminotransferaz wątrobowych przekroczy 5-krotnie górną granicę normy, należy zaprzestać podawania produktu Imatinib Apotex do czasu, gdy stężenie bilirubiny będzie mniejsze niż 1,5-krotna wartość górnej granicy

normy, a aktywność aminotransferaz będzie mniejsza niż 2,5-krotna wartość górnej granicy normy. Leczenie produktem Imatinib Apotex 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, a u dzieci z 340 mg/m² pc. do 260 mg/m² pc./dobę.

Hematologiczne działania niepożądane

Zaleca się zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia, gdy wystąpi ciężka neutropenia lub trombocytopenia, 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	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) HES/CEL (po 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. Wznowić 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 wznowić podawanie imatynibu w dawce zmniejszonej do 300 mg.
CML w fazie przewlekłej u dzieci i młodzieży (po dawce 340 mg/m ² pc.)	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. Wznowić 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 wznowić podawanie imatynibu w dawce zmniejszonej do 260 mg/m ² pc.
Przełom blastyczny i Ph+ ALL (dawka początkowa 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l i (lub) płytki krwi < 10 x 10 ⁹ /l	1. Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest spowodowany białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja). 2. Jeśli niedobór krwinek nie ma związku

		z białaczką, należy zmniejszyć dawkę imatynibu do 400 mg. 3. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez 2 tygodnie, dawkę należy zmniejszyć do 300 mg. 4. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez 4 tygodnie i nadal nie jest spowodowany białaczką, należy przerwać leczenie imatynibem do czasu gdy ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ i płytki krwi $\geq 20 \times 10^9/l$. Następnie, należy wznowić leczenie podając dawkę 300 mg.
CML w fazie akceleracji i przełomu blastycznego u dzieci i młodzieży (dawka początkowa 340 mg/m ² pc.)	^a ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ i (lub) płytki krwi $< 10 \times 10^9/l$	1. Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest spowodowany białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja). 2. Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę imatynibu do 260 mg/m ² pc. 3. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez 2 tygodnie, dawkę należy zmniejszyć do 200 mg/m ² pc. 4. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez 4 tygodnie i nadal nie jest spowodowany białaczką, należy przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ i płytki krwi $\geq 20 \times 10^9/l$. Następnie, należy wznowić leczenie podając dawkę 200 mg/m ² pc.
DFSP (w dawce 800 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ i (lub) płytki krwi $< 50 \times 10^9/l$	1. Przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i płytki krwi $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Wznowić leczenie imatynibem w dawce 600 mg. 3. W razie ponownego zmniejszenia ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ i (lub) płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wznowić podawanie imatynibu w dawce zmniejszonej do 400 mg.
ANC (ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>) = bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych ^a występujące po co najmniej 1 miesiącu leczenia.		

Dzieci i młodzież

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

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

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

Klasyfikacja zaburzeń wątroby:

Zaburzenia czynności wątroby	Próby czynnościowe 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 danej instytucji

AspAT = aminotransferaza asparaginianowa

Niewydolność nerek: pacjenci z zaburzeniem czynności nerek lub dializowani powinni otrzymywać minimalną zalecaną dawkę, 400 mg/dobę. Jednakże, u tych pacjentów zaleca się zachowanie ostrożności. Dawkę można zmniejszyć w przypadku jej nietolerancji lub można ją zwiększyć, gdy nie jest skuteczna (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Stosowanie u osób w podeszłym wieku: nie prowadzono osobnych badań farmakokinetyki imatynibu u osób w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych, w których ponad 20% stanowili pacjenci w wieku powyżej 65 lat, nie stwierdzono istotnych różnic w farmakokinetyce, związanych z wiekiem. Nie zaleca się specjalnego dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

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

Gdy Imatinib Apotex stosuje się jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, prawdopodobne jest wystąpienie interakcji. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Imatinib Apotex 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 warfaryną i innymi pochodnymi 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 Imatinib Apotex, potencjalnie zwiększając ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania silnych induktorów CYP3A4 i imatynibu (patrz punkt 4.5).

Niedoczynność tarczycy

W czasie leczenia produktem Imatinib Apotex, informowano o klinicznych przypadkach niedoczynności tarczycy, występujących u pacjentów z usuniętym gruczołem tarczowym, którym zastępczo podawano lewotyrosynę (patrz punkt 4.5). U tych 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 szczególnie monitorować obraz krwi obwodowej oraz aktywność enzymów wątrobowych (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2). Należy zauważyć, że pacjenci z GIST mogą mieć przerzuty do wątroby, które mogą prowadzić do zaburzenia jej czynności.

Podczas stosowania imatynibu obserwowano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym niewydolność wątroby oraz martwicę wątroby. W przypadku jednoczesnego leczenia 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 mogą powodować zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Zatrzymanie płynów

U około 2,5% pacjentów z nowo rozpoznaną CML, stosujących imatynib, występowało znacznego stopnia zatrzymanie płynów (wysięk opłucnowy, obrzęki, obrzęk płuc, wodobrzusze, powierzchowny obrzęk). Dlatego jest wysoce wskazane regularne kontrolowanie masy ciała pacjentów. Nieoczekiwane, szybko następujące zwiększenie masy ciała należy dokładnie zbadać. Gdy jest to konieczne, należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające i inne działania terapeutyczne. W badaniach klinicznych stwierdzono zwiększenie liczby takich przypadków u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie. Dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniem czynności serca.

Pacjenci z chorobami serca

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

U pacjentów z zespołem hipereozynofilowym (HES) z utajonym naciekaniami komórek zespołu hipereozynofilowego w obrębie mięśnia sercowego, występowanie pojedynczych przypadków wstrząsu kardiogenego/zaburzeń czynności lewej komory wynikało z degranulacji komórek zespołu hipereozynofilowego przed rozpoczęciem leczenia imatynibem. Informowano, że stan ten jest odwracalny po podaniu steroidów 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 leczenia imatynibem w populacji z HES/CEL.

Zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) z rearanżacją genu PDGFR mogą wynikać z dużej liczby eozynofilów. Dlatego u pacjentów z HES/CEL oraz u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi wynikającymi z dużej liczby eozynofilów, przed rozpoczęciem leczenia imatynibem należy rozważyć przeprowadzenie konsultacji z kardiologiem, wykonanie echokardiogramu oraz oznaczenie stężenia troponiny w surowicy. Jeśli którykolwiek z wyników tych badań będzie nieprawidłowy, należy rozważyć dalszą obserwację kardiologiczną i profilaktyczne zastosowanie steroidów układowych (1-2 mg/kg) przez jeden lub dwa tygodnie na początku leczenia, jednocześnie z podawaniem imatynibu.

Krwawienie z przewodu pokarmowego

W badaniu z udziałem pacjentów z GIST nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami stwierdzono zarówno krwawienia z przewodu pokarmowego, jak i krwawienia wewnątrz guza (patrz punkt 4.8). Na podstawie dostępnych danych nie określono czynników predysponujących (np. wielkość guza, umiejscowienie guza, zaburzenia krzepnięcia), które mogłyby identyfikować pacjentów z GIST do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia jednego z tych dwóch rodzajów krwawienia. Ponieważ zwiększenie unaczynienia i skłonność do krwawień jest cechą charakterystyczną i naturalnym obrazem klinicznym GIST, należy zastosować standardowe postępowanie i procedury w celu monitorowania i leczenia krwawienia u wszystkich pacjentów.

Zespół rozpadu guza

Ze względu na możliwość wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS, ang. *tumour lysis syndrome*), przed rozpoczęciem leczenia produktem Imatinib Apotex, zaleca się wyrównanie klinicznie istotnego odwodnienia oraz leczenie zmniejszające zwiększone stężenie kwasu moczowego (patrz punkt 4.8).

Badania laboratoryjne

U pacjentów stosujących Imatinib Apotex należy regularnie wykonywać pełne badanie krwi. Leczenie tym produktem pacjentów z CML może być związane z wystąpieniem neutropenii lub trombocytopenii. Jednakże wystąpienie zmniejszonej liczby krwinek prawdopodobnie zależy od stopnia zaawansowania choroby i jest częstsze u pacjentów w fazie przyspieszenia przebiegu choroby lub w przełomie blastycznym, niż u pacjentów w fazie przewlekłej CML. W takich przypadkach można przerwać leczenie produktem Imatinib Apotex lub zmniejszyć jego dawkę, zgodnie z zaleceniami określonymi w punkcie 4.2.

U pacjentów stosujących produkt Imatinib Apotex należy regularnie oceniać czynność wątroby (aminotransferazy, bilirubina, fosfataza zasadowa).

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ekspozycja na imatynib w osoczu wydaje się być większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jest to prawdopodobnie spowodowane zwiększonym stężeniem alfa kwaśniej glikoproteiny (ang. *alpha-acid glycoprotein - AGP*), białka wiążącego imatynib, w osoczu u tych pacjentów. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy stosować najmniejszą dawkę początkową. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności. W przypadku wystąpienia nietolerancji, dawkę można zmniejszyć (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Donoszono o przypadkach opóźnienia wzrostu u dzieci i młodzieży przed okresem dojrzewania, leczonych imatynibem. Długoterminowe skutki długotrwałego leczenia imatynibem na wzrost u dzieci nie są znane. Dlatego należy dokładnie monitorować wzrost dzieci leczonych imatynibem (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji zostały przeprowadzone wyłącznie u dorosłych pacjentów.

Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie imatynibu w osoczu:

Substancje hamujące aktywność izoenzymu CYP3A4 cytochromu P-450 (np. inhibitory proteazy, takie jak indynawir, lopinawir/rytonawir, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, nelfinawir, boceprewir; azolowe leki przeciwgrzybicze, w tym ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol; niektóre antybiotyki makrolidowe, takie jak erytromycyna, klarytromycyna i telitromycyna) mogą spowalniać metabolizm imatynibu i powodować zwiększenie jego stężenia. Obserwowano znacząco większe narażenie na imatynib (średnie wartości C_{max} i AUC imatynibu zwiększyły się odpowiednio o 26% i 40%) u zdrowych ochotników, którym jednocześnie podano jednorazowo ketokonazol (inhibitor CYP3A4). Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania produktu Imatinib Apotex z inhibitorami enzymów rodziny CYP3A4.

Substancje czynne, które mogą zmniejszać stężenie imatynibu w osoczu:

Substancje będące induktorami CYP3A4 (np.: deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital, fosfenytoina, prymidon lub *Hypericum perforatum* - ziele dziurawca) mogą istotnie zmniejszyć narażenie na imatynib, potencjalnie zwiększając ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Upřednie wielokrotne podawanie ryfampicyny w dawce 600 mg, a następnie jednorazowe podanie 400 mg imatynibu spowodowało zmniejszenie C_{max} i AUC_(0-∞) odpowiednio o co najmniej 54% i 74%, w stosunku do wartości uzyskanych bez upředniego 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. Pole pod krzywą zależności stężenia imatynibu w osoczu od czasu zmniejszyło się o 73% w porównaniu z wynikami u pacjentów nie przyjmującymi leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy. Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfampicyny oraz 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- oraz 3,5-krotnie. Wskazuje to na hamowanie aktywności CYP3A4 przez imatynib. Dlatego należy zachować ostrożność w okresie podawania imatynibu z substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (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, antagonistów kanału wapniowego z grupy dihydropirydyny, niektórych inhibitorów reduktazy HMG-CoA tj. statyn i innych).

Ze względu na znane zwiększone ryzyko krwawienia, wynikające z zastosowania imatynibu (np. krwotok), pacjenci, u których konieczne jest stosowanie leków przeciwwązkopowych, 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 stosowany w dawce 400 mg 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 jednocześnie z substratami CYP2D6, modyfikacja dawkowania nie jest konieczna. Jednakże, zaleca się zachowanie ostrożności 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. Tę zjawiska nie obserwowano *in vivo* po podaniu 400 mg imatynibu oraz paracetamolu w dawce 1000 mg. Większe dawki imatynibu i paracetamolu nie były badane.

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie duże dawki imatynibu i paracetamolu.

U pacjentów z usuniętym gruczołem tarczowym, przyjmujących lewotyrosynę, całkowity wpływ na organizm lewotyrosyny zawartej w osoczu może zmniejszyć się w przypadku jednoczesnego stosowania imatynibu (patrz punkt 4.4). Dlatego też należy zachować ostrożność. Jednakże 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 typu lek-lek między imatynibem a chemioterapeutykami nie są dobrze scharakteryzowane. Działania niepożądane wynikające ze stosowania imatynibu, np. hepatotoksyczność, mielosupresja lub inne, mogą się nasilać i raportowano, że jednoczesne stosowanie z L-asparaginazą mogło być powiązane ze zwiększoną hepatotoksycznością (patrz punkt 4.8). Dlatego stosowanie imatynibu jednocześnie z innymi produktami leczniczymi wymaga szczególnej ostrożności.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące stosowania imatynibu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla płodu nie jest znane. Nie należy stosować produktu leczniczego Imatinib Apotex podczas ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli produkt Imatinib Apotex jest stosowany u kobiety ciężarnej, pacjentkę należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym

Należy poinformować kobiety w wieku rozrodczym o konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji w okresie leczenia produktem Imatinib Apotex.

Karmienie piersią

Informacje dotyczące przenikania imatynibu do mleka kobiet karmiących piersią są niewystarczające. Badania u dwóch kobiet karmiących piersią wykazały, że zarówno imatynib, jak i jego czynny metabolit mogą przenikać do mleka. Proporcja stężenia w mleku do stężenia w osoczu, badana u jednej z pacjentek wynosiła 0,5 dla imatynibu i 0,9 dla metabolitu, co sugeruje większe przenikanie metabolitu do mleka. Biorąc pod uwagę łączne stężenie imatynibu i metabolitu oraz maksymalne dobowe spożycie mleka przez niemowlęta, całkowite przewidywane narażenie jest małe (~10% dawki leczniczej). Jednakże, ponieważ skutki narażenia niemowlęcia na małe dawki imatynibu nie są znane, kobiety stosujące imatynib nie powinny karmić piersią.

Płodność

W badaniach nieklinicznych wykazano brak wpływu na płodność samców i samic szczurów (patrz punkt 5.3). Badań z udziałem pacjentów stosujących imatynib, dotyczących wpływu na płodność i gametogenezę nie przeprowadzono. Pacjenci zaniepokojeni wpływem imatynibu na swoją płodność 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

U pacjentów w zaawansowanym stadium nowotworów złośliwych może wystąpić 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 obejmujących przewlekłą białaczkę szpikową (CML) przerwanie leczenia ze względu na wystąpienie działań niepożądanych 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. W badaniach klinicznych dotyczących GIST leczenie przerwano u 4% pacjentów z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych z lekiem.

Działania niepożądane były podobne we wszystkich wskazaniach, poza jednym wyjątkiem. 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 zgłaszanych ($\geq 10\%$) działań niepożądanych wynikających ze stosowania imatynibu w obu wskazaniach należały: nudności o niewielkim nasileniu, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zmęczenie, bóle mięśni, kurcze mięśni i wysypka. We wszystkich badaniach często obserwowano powierzchowne obrzęki opisywane głównie, jako obrzęki wokół oczu i obrzęki kończyn dolnych. Jednakże rzadko były one ciężkie i ustępowały po podaniu leków moczopędnych, innych środków wspomagających, lub po zmniejszeniu dawki imatynibu.

Po zastosowaniu imatynibu jednocześnie z chemioterapią w dużych dawkach u pacjentów z Ph+ ALL obserwowano przemijające działanie toksyczne na wątrobę w postaci zwiększonej aktywności aminotransferaz i hiperbilirubinemii.

Różnorodne działania niepożądane, takie jak: wysięk opłucnowy, wodobrzusze, obrzęk płuc i szybko postępujące 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 leków moczopędnych i innych stosownych środków pomocniczych. Jednak niektóre z wyżej wymienionych działań niepożądanych mogą być ciężkie, 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 dzieci i młodzieży nie stwierdzono szczególnych działań niepożądanych.

Działania niepożądane

Poniżej podano wykaz działań niepożądanych, które występowały częściej niż w pojedynczych przypadkach, wg klasyfikacji układów narządowych i częstości występowania: 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 $< 1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W każdej grupie o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono według częstości ich występowania, zaczynając od najczęstszych.

Działanie niepożądane i częstość ich występowania przedstawione w Tabeli 1 opracowano na podstawie głównych badań rejestracyjnych.

Tabela 1. Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych

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, zapalenia górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenia układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica
<i>Rzadko:</i>	Zakażenia grzybicze
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
<i>Rzadko:</i>	Zespół rozpadu guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Bardzo często:</i>	Neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość
<i>Często:</i>	Pancytopenia, gorączka neutropeniczna
<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>	Bezsenność
<i>Niezbyt często:</i>	Depresja, osłabienie popędu płciowego, lęk
<i>Rzadko:</i>	Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Bardzo często:</i>	Ból głowy ²
<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, drżenie, krwotok mózgowy
<i>Rzadko:</i>	Zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego, drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego
Zaburzenia oka	
<i>Często:</i>	Obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówek, suchość oka, niewyraźne widzenie
<i>Niezbyt często:</i>	Podrażnienie oka, ból oka, obrzęk oczodołu, krwotok twardówkowy, krwotok do

	siatkówki, zapalenie powiek, obrzęk płamki żółtej
<i>Rzadko:</i>	Zaćma, jaskra, tarcza zastoinowa
Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Niezbyt często:</i>	Zawroty głowy, szумы uszne, utrata słuchu
Zaburzenia serca	
<i>Niezbyt często:</i>	Kołatania, częstoskurcz, zastoinowa niewydolność serca ³ , obrzęk płuc
<i>Rzadko:</i>	Niemiarowość, migotanie przedsionków, zatrzymanie serca, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyńiowe⁴	
<i>Często:</i>	Zaczerwienie twarzy, krwotok
<i>Niezbyt często:</i>	Nadciśnienie, krwihak, zimne palce nóg i rąk, niedociśnienie, zespół Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Często:</i>	Duszność, krwawienie z nosa, kaszel
<i>Niezbyt często:</i>	Wysięk opłucnowy ⁵ , ból gardła i krtani, zapalenie gardła
<i>Rzadko:</i>	Ból związany z zapaleniem opłucnej, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, krwotok płucny
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Bardzo często:</i>	Nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha ⁶
<i>Często:</i>	Wzdęcia, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, zapalenie żołądka
<i>Niezbyt często:</i>	Zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego ⁷ , odbijanie, smoliste stolce, zapalenie przełyku, wodobrzusze, wrzód żołądka, krwawe wymioty, zapalenie warg, dysfagia, zapalenie trzustki
<i>Rzadko:</i>	Zapalenie okrężnicy, niedrożność jelita, stan zapalny jelita grubego
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 ⁸ , martwica wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Bardzo często:</i>	Obrzęk okołoooczdolowy, zapalenie skóry/wyprysk/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, 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 naczynioruchowy, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, leukoklastyczne zapalenie naczyń, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP - <i>acute generalised exanthematous pustulosis</i>)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<i>Bardzo często:</i>	Skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni, bóle stawów i bóle kości ⁹
<i>Często:</i>	Obrzęk stawów
<i>Niezbyt często:</i>	Sztywność stawów i mięśni
<i>Rzadko:</i>	Oslabienie mięśni, zapalenie stawów, rbdomioliza/miopatia

Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Niezbyt często:</i>	Ból nerki, krwimocz, ostra niewydolność nerek, częste oddawanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
<i>Niezbyt często:</i>	Ginekomastia, zaburzenia wzrodu, krwotok miesięczkowy, zaburzenia miesięczkowania, 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, sztywność mięśni
<i>Niezbyt często:</i>	Ból w klatce 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 zasadowej we krwi
<i>Rzadko:</i>	Zwiększenie aktywności amylazy we krwi

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

² Ból głowy występował najczęściej u pacjentów z GIST.

³ W analizie pacjento-lat, zdarzenia niepożądane ze strony serca, w tym zastoinowa niewydolność serca były częściej obserwowane u pacjentów z CML po transformacji niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej.

⁴ Zaczerwienienia twarzy występowały najczęściej u pacjentów z GIST, a krwawienie (krwiak, krwotok) było najczęściej obserwowane u pacjentów z GIST oraz u pacjentów z CML po transformacji (CML-AP i CML-BC).

⁵ Wysięk opłucnowy zgłaszano częściej u pacjentów z GIST oraz u pacjentów z CML po transformacji (CML-AP i CML-BC) niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej.

⁶⁺⁷ Ból brzucha i krwotok z przewodu pokarmowego były najczęściej obserwowane u pacjentów z GIST.

⁸ Zgłoszono kilka przypadków niewydolności wątroby i martwicy wątroby zakończonych zgonem.

⁹ Ból mięśniowo-szkieletowy i związane z nim działania niepożądane występowały częściej u pacjentów z CML w porównaniu z pacjentami z GIST.

Poniżej wymieniono różne działania niepożądane, zgłaszane w związku ze stosowaniem imatynibu w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Należą do nich pojedyncze doniesienia spontaniczne, jak również ciężkie działania niepożądane z nadal trwających badań, programów z rozszerzonym dostępem, badań farmakologii klinicznej i badań eksploracyjnych w niezarejestrowanych wskazaniach. Ponieważ działania te zgłaszano w populacji o nieokreślonej liczebności, oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowo-skutkowego z narażeniem na imatynib nie zawsze jest możliwe.

Tabela 2. Działania niepożądane po wprowadzeniu imatynibu do obrotu

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
<i>Częstość nieznaną:</i>	Krwotok z guza/martwica guza
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Częstość nieznaną:</i>	Wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia układu nerwowego	
Częstość nieznana:	Obrzęk mózgu
Zaburzenia oka	
Częstość nieznana:	Krwotok do ciała szklanego
Zaburzenia serca	
Częstość nieznana:	Zapalenie osierdzia, tamponada serca
Zaburzenia naczyniowe	
Częstość nieznana:	Zakrzepica/zator
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Częstość nieznana:	Ostra niewydolność oddechowa ¹ , śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
Częstość nieznana:	Niedrożność jelita, perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie uchyłka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Częstość nieznana:	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa
Częstość nieznana:	Rogowacenie liszajowate, liszaj płaski
Częstość nieznana:	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka
Częstość nieznana:	Osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Częstość nieznana:	Jałowa martwica głowy kości udowej/martwica głowy kości udowej
Częstość nieznana:	Opóźnienie wzrostu u dzieci

¹ Przypadki zgonu zgłaszano u pacjentów z chorobą zaawansowaną, ciężkimi zakażeniami, znaczną neutropenią i innymi ciężkimi chorobami współistniejącymi.

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

Hematologia

We wszystkich badaniach u pacjentów z CML obserwowano niedobór krwinek, a zwłaszcza częste występowanie neutropenii i małopłytkowości, występujące z większą częstością u pacjentów leczonych dużymi dawkami ≥ 750 mg (badania I fazy). Jednak niedobór krwinek miał także ścisły związek ze stopniem zaawansowania choroby. 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 fazie przewlekłej choroby (16,7% neutropenia i 8,9% trombocytopenia). U pacjentów z nowo rozpoznaną CML w przewlekłej fazie choroby obserwowano neutropenię 4 stopnia ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) i trombocytopenię 4 stopnia (liczba płytek krwi $< 10 \times 10^9/l$) 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, lecz rzadko 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 niedokrwistość. Zasadniczo występowały one w czasie kilku pierwszych miesięcy leczenia.

W badaniu z udziałem pacjentów z nieoperacyjnymi i (lub) przerzutowymi GIST niedokrwistość 3 i 4 stopnia występowała odpowiednio u 5,4% i 0,7% pacjentów i przynajmniej u części pacjentów mogło to wynikać z krwawień z przewodu pokarmowego oraz krwawień wewnątrz guza. Neutropenię stopnia 3 i 4 stwierdzono odpowiednio u 7,5% i 2,7% pacjentów, a trombocytopenię stopnia 3 u 0,7% pacjentów. U żadnego pacjenta nie stwierdzono trombocytopenii 4 stopnia. Zmniejszenie liczby białych krwinek oraz

granulocytów obojętnochłonnych występowało głównie w czasie pierwszych 6 tygodni leczenia. Podczas dalszego leczenia wartości nie ulegały dalszym znacznym zmianom.

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 (średni czas trwania tych epizodów wynosił około jednego tygodnia). Leczenie trwale przerywano z powodu nieprawidłowych parametrów laboratoryjnych wątroby u mniej niż 1% pacjentów z CML. U pacjentów z GIST (badanie B2222) obserwowano zwiększenie aktywności AlAT (aminotransferazy alaninowej) stopnia 3 lub 4 u 6,8% pacjentów oraz zwiększenie aktywności AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) stopnia 3 lub 4 u 4,8% pacjentów. Zwiększenie stężenia bilirubiny nie przekraczało 3%.

Występowały przypadki martwiczego i cholestatycznego zapalenia wątroby oraz niewydolności wątroby; niektóre z nich zakończyły się zgonami, między innymi przypadek zgonu 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 181 C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: + 48 22 49-21-309, e-mail:ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie w stosowaniu dawek większych niż zwykle zalecana dawka lecznicza jest ograniczone. Pojedyncze przypadki przedawkowania imatynibu były zgłaszane spontanicznie i opisywane w literaturze medycznej. W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. Na ogół zgłaszanym wynikiem w tych przypadkach było „polepszenie” lub „wyzdrowienie”. Po przyjęciu dawek w różnych zakresach informowano 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, ból mięśni, zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej, 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 aminotransferaz.

8 do 10 g (pojedyncza dawka): informowano 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 podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor kinazy białkowo-tyrozynowej, 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.

Działanie farmakodynamiczne

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 powoduje apoptozę w komórkach linii Bcr-Abl dodatnich, jak w komórkach białaczkowych świeżo pobranych od pacjentów z CML z obecnością chromosomu Philadelphia i od pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia*) z obecnością chromosomu 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 aktywacji (ang. PDGF - *Platelet-Derived Growth Factor*), PDGF-R i czynnika komórek pnia (ang. *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 rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej brak kontrolowanych badań klinicznych wykazujących takie korzyści kliniczne, jak zmniejszenie objawów związanych z chorobą lub wydłużenie przeżycie.

Przeprowadzono duże, międzynarodowe, otwarte badania drugiej fazy, bez grupy kontrolnej, z udziałem pacjentów z CML z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph+), w przełomie blastycznym, innych typach białaczek z obecnym chromosomem Philadelphia oraz pacjentów z CML w fazie przewlekłej po uprzednim niepowodzeniu leczenia interferonem alfa (IFN). Dodatkowo, w dwóch badaniach I fazy (u pacjentów z CML lub z Ph+ ostrą białaczką) i jednym badaniu II fazy leczono dzieci.

We wszystkich badaniach klinicznych 38-40% pacjentów było w wieku ≥ 60 lat, a 10-12% 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.

Głównym parametrem skuteczności był wskaźnik odpowiedzi hematologicznej, określany jako całkowita odpowiedź hematologiczna, brak objawów białaczki lub powrót do fazy przewlekłej CML przy użyciu tych samych kryteriów stosowanych w badaniach w fazie akceleracji choroby. 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 4 Odpowiedź na leczenie u dorosłych pacjentów z CML

	Badanie 0110 Dane po 37 miesiącach Faza przewlekła niepowodzenie leczenia IFN ($n=532$)	Badanie 0109 Dane po 40,5 miesiącach Faza akceleracji ($n=235$)	Badanie 0102 Dane po 38 miesiącach Mieloidalny przełom blastyczny ($n=260$)
% pacjentów (CI ₉₅ %)			
Odpowiedź hematologiczna ¹	95% (92,3-96,3)	71% (65,3-77,2)	31% (25,2-36,8)
Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR)	95%	42%	8%
Brak objawów białaczki (NEL)	Nie dotyczy	12%	5%
Powrót do fazy przewlekłej (RTC)	Nie dotyczy	17%	18%
Większa odpowiedź cytogenetyczna ²	65% (61,2-69,5)	28% (22,0-33,9)	15% (11,2-20,4)
Całkowita (Potwierdzona ³) [95% CI]	53% (43%) [38,6-47,2]	20% (16%) [11,3-21,0]	7% (2%) [0,6-4,4]
Częściowa	12%	7%	8%
Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie odpowiedzi powinny być potwierdzone po ≥ 4 tygodniach):			
CHR (ang. <i>Complete Haematological Response</i>): badanie 0110 [leukocyty $< 10 \times 10^9/l$, płytki krwi $< 450 \times 10^9/l$, mielocyty + metamielocyty $< 5\%$ we krwi, brak blastów i promielocytów we krwi, granulocyty zasadochłonne $< 20\%$, brak ognisk hemopoezy pozaszpikowej], w badaniach 0102 oraz 0109 [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 $\geq 20 \times 10^9/l$ (tylko w badaniach 0102 i 0109).

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 (tylko w badaniach 0102 i 0109).

BM = szpik kostny, PB = krew obwodowa

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) 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 (44%) i 3 (33%) osiągnęło, odpowiednio, całkowitą i częściową odpowiedź cytogetyczną, odsetek MCyR wyniósł 77%.

51 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną i nieleczoną CML w fazie przewlekłej zostało włączonych do otwartego, wieloośrodkowego, jednoramiennego badania II fazy. Pacjenci byli leczeni imatynibem w dawce 340 mg/m² pc./dobę bez przerw przy braku toksyczności zależnej od dawki. Leczenie imatynibem powodowało szybką całkowitą odpowiedź hematologiczną (ang. *CHR-complete haematological response*) u 78% dzieci i młodzieży z nowo zdiagnozowaną CML po 8 tygodniach leczenia. Wysoki współczynnik CHR u 65% pacjentów towarzyszył całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. CCyR - *complete cytogenetic response*), która jest porównywalna do wyników obserwowanych u dorosłych. Ponadto, w grupie badanej obserwowano częściową odpowiedź cytogenetyczną (ang. PCyR - *partial cytogenetic response*) u 16% pacjentów, a większą odpowiedź cytogenetyczną (ang. MCyR - *major cytogenetic response*) 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 miesiąca.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań 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 wynikał ze znacznego zmniejszenia liczby 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 5) i po 8 tygodniach po indukcji, a liczba transkryptów Bcr-Abl była identyczna w obu badanych grupach. 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 jednocześnie z chemioterapią indukcyjną (patrz Tabela 5) powodował 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 5. Chemioterapia stosowana jednocześnie z imatynibem

Badanie ADE10	
Faza wstępna	DEX 10 mg/m ² doustnie, dni 1-5; 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 6-7, 13-16; 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; Ara-C 60 mg/m ² i.v., dni 22-25, 29-32
Konsolidacja leczenia I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (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 i.v. (1 h), dni 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), dni 1-5
Badanie AAU02	
Leczenie indukcyjne (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicyna 30 mg/m ² i.v., dni 1-3, 15-16; 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 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; Metyloprednizolon 40 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22
Konsolidacja leczenia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h), dni 1-4; Mitoksantron 10 mg/m ² i.v. dni 3-5; MTX 15 mg dooponowo, dzień 1; Metyloprednizolon 40 mg dooponowo, dzień 1
Badanie ADE04	
Faza wstępna	DEX 10 mg/m ² doustnie dni 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dni 3-5; MTX 15 mg dooponowo, dzień 1
Leczenie indukcyjne I	DEX 10 mg/m ² doustnie, dni 1-5; VCR 2 mg i.v., dni 6, 13, 20; Daunorubicyna 45 mg/m ² i.v., dni 6-7, 13-14
Leczenie indukcyjne II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), dni 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (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; Windezyzna 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 4-5; Ara-C 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 1-3; winkrystyna 1,3 mg/m ² i.v., dni 1, 8, 15, 21; prednizolon 60 mg/m ² /doba doustnie

Konsolidacja leczenia	Naprzemienna 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: 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 obejmują 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.	

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 w zastosowaniu 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 z zagrażającymi życiu chorobami związanymi z kinazą białkowo-tyrozynową Abl, Kit lub PDGFR. W badaniu tym uczestniczyło 7 pacjentów z MDS/MPD leczonych imatynibem w dawce 400 mg/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 wynosił od 20 do 72 lat. Ponadto, informowano o kolejnych 24 pacjentach z MDS/MPD, opisanych w 13 publikacjach: 21 pacjentów otrzymywało imatynib w dawce 400 mg/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 wynosi ponad 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 od chwili postawienia rozpoznania 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 wynosił od 3 miesięcy do 4 lat, a imatynib podawano w dawce wynoszącej 50 mg/dobę lub w dawkach wynoszących od 92,5 do 340 mg/m² pc./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 II fazy (badanie B2225), testujące imatynib w różnych populacjach pacjentów z zagrażającymi życiu chorobami związanymi z kinazą białkowo-tyrozynową Abl, Kit lub PDGFR. W badaniu tym 14 pacjentów z HES/CEL otrzymywało imatynib w dawce od 100 mg do 1000 mg/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/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 informowano 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 wynosił od 25 do 72 lat. Ponadto, w kartach obserwacji klinicznej badacze informowali o poprawie w zakresie objawów i innych zaburzeń czynności 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 z udziałem dzieci i młodzieży z HES/CEL. W 3 publikacjach opisano 3 pacjentów z HES/CEL i rearanżacjami genu PDGFR. Wiek tych pacjentów wynosił od 2 do 16 lat, a imatynib podawano w dawce wynoszącej 300 mg/m² pc./dobę lub w dawkach wynoszących od 200 mg do 400 mg/dobę. U wszystkich pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną, całkowitą odpowiedź cytogenetyczną i (lub) całkowitą odpowiedź molekularną.

Badania kliniczne w DFSP

Przeprowadzono jedno otwarte, wielośrodkowe badanie kliniczne II fazy (badanie B2225) z udziałem 12 pacjentów z DFSP leczonych imatynibem w dawce 800 mg/dobę. Wiek pacjentów z DFSP wynosił 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 miesiący, 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/dobę (4 przypadki) lub 800 mg/dobę (1 przypadek). U pięciu (5) pacjentów uzyskano odpowiedź: u 3 - całkowitą, a u 2 - częściową. Mediana czasu trwania leczenia opisywanego w literaturze wynosiła 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.

Brak 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/dobę lub w dawkach wynoszących od 400 do 520 mg/m² pc./dobę. U wszystkich pacjentów uzyskano częściową i (lub) całkowitą odpowiedź

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka imatynibu

Właściwości farmakokinetyczne imatynibu oszacowano w zakresie dawek od 25 do 1000 mg. Profile farmakokinetyczne w osoczu analizowano po 1 dniu oraz po 7 lub 28 dniach, kiedy stężenie imatynibu w osoczu osiągnęło stan stacjonarny.

Wchłanianie

Średnia bezwzględna dostępność biologiczna produktu w postaci kapsulek 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% zmniejszenie 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 operacji przeprowadzonej uprzednio w obrębie przewodu pokarmowego na wchłanianie substancji.

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 stanowią łącznie 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 produktów, które mogą być stosowane jednocześnie z imatynibem (acetaminofen, acyklowir, allopurynol, amfoterycyna, cytarabina, erytromycyna, flukonazol, hydroksymocznik, norfloksacyna, penicylina V) tylko erytromycyna (IC₅₀=50 μmol/l) i flukonazol (IC₅₀=118 μmol/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 μmol/l. Maksymalne stężenie imatynibu w osoczu pacjentów wynosi 2-4 μmol/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 ($K_i = 34,7$ μmol/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.

Właściwości farmakokinetyczne w osoczu

Po doustnym podaniu imatynibu zdrowym ochotnikom, okres półtrwania ($t_{1/2}$) wynosił około 18 godzin, co wskazywałoby, że podawanie substancji raz na dobę jest właściwe. Po podaniu doustnym imatynibu obserwowano liniowe, proporcjonalne do dawki zwiększenie średnich wartości AUC, zgodnie ze wzrastającymi dawkami imatynibu 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 produkt leczniczy podawano raz na dobę.

Właściwości farmakokinetyczne u pacjentów z GIST

U pacjentów z GIST ekspozycja w stanie równowagi po podaniu tych samych dawek (400 mg/dobę) była 1,5 razy większa niż obserwowana u pacjentów z CML. Na podstawie wstępnej oceny właściwości farmakokinetycznych w populacji pacjentów z GIST znaleziono trzy wskaźniki (albuminy, krwinki białe i bilirubina), które miały statystycznie istotny wpływ na farmakokinetykę imatynibu. Zmniejszone stężenie albumin spowodowało zmniejszenie klirensu (CL/f); zwiększona liczba krwinek białych powoduje zmniejszenie CL/f. Jednakże zależności te nie są wystarczająco wyrażone, aby stanowiły podstawę do zmiany dawkowania. W tej populacji pacjentów, występowanie przerzutów nowotworowych w wątrobie może potencjalnie powodować niewydolność wątroby i spowolnić metabolizm.

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 podaniu raz na dobę.

Zaburzenia czynności narządów

Imatynib i jego metabolity nie są wydalane w znaczących ilościach przez nerki. Pacjenci z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek mają większą ekspozycję na lek zawarty w osoczu niż pacjenci z prawidłową czynnością nerek. Jest to zwiększenie średnio 1,5- do -2-krotne, co wynika z 1,5-krotnego zwiększenia 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, średnia ekspozycja na imatynib nie wzrosła u pacjentów z różnym stopniem zaburzeń czynności wątroby 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 małym 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 kanalików nerkowych i zwyrodnieniem kanalików nerkowych. U kilku małp 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 brodawk nerkowych i pęcherza moczowego, bez zmian parametrów w surowicy i moczu. W czasie długotrwałego podawania imatynibu stwierdzono zwiększenie częstości zakażeń oportunistycznych.

W 39-tygodniowym badaniu na małpach, dawkę NOAEL (ang. *No Observed Adverse Effect Level*, czyli dawka, po której 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 zaostrzenie normalnie zahamowanego przewlekłego zakażenia malarią u tych zwierząt.

Imatynib nie miał działania genotoksycznego w badaniach *in vitro* z zastosowaniem komórek bakterii (test Ames), w badaniu *in vitro* z zastosowaniem komórek ssaków (chłoniaka mysiego) i *in vivo* w mikrojąderekowym teście u szczurów. Działanie genotoksyczne wykazano 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, miało 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 kryciem, 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 krycia i liczbę ciężarnych samic szczurów w grupie

otrzymującej imatynib między 14. dniem przed kryciem do 6. dnia potencjalnej ciąży. Po podaniu dawki 60 mg/kg u samic szczurów stwierdzono istotne zwiększenie poimplantacyjnej utraty 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. i 4. dniem po porodzie była zwiększona. U młodych pokolenia F₁, ta sama dawka spowodowała zmniejszenie średniej masy ciała od porodu do końca badania, a liczba młodych osiągających 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, braku/zmniejszenia kości czołowej i braku 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 zidentyfikowano nowych narządów docelowych 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 ekspozycji wynoszącej 0,3 do 2-krotności ekspozycji u dzieci po podaniu największej zalecanej dawki 340 mg/m² pc. Ponadto u młodych zwierząt (w fazie usamodzielniania się) obserwowano śmiertelność ekspozycji około 2-krotności przeciętnej ekspozycji u dzieci 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 ≥ 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 nerki, brodawczaka pęcherza moczowego i cewki moczowej, gruczolakoraka jelita cienkiego, gruczolaków przytarczyc, 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 działań niepożądanych (NOEL) wynosiła 30 mg/kg mc./dobę.

Mechanizm oraz znaczenie danych 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.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Krospowidon

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna.

Otoczka tabletki:

Hypromeloza

Hydroksypropyloceluloza

Makrogol 8000

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek żółty (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry PA/Aluminium/PVC/Aluminium zawierające 60 tabletek powlekanych w tekturowym pudełku.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Apotex Europe B.V.
Darwinweg 20
2333 CR Leiden
Holandia

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

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO