

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imatynib Synthron, 100 mg, kapsułki

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka.

Kapsułki żelatynowe twarde (o wymiarach 15,9 × 5,8 mm) o korpusie i wieczku barwy brązowo-pomarańczowej. Na wieczku nadrukowano czarnym atramentem napis „I9AB 100”.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Imatynib Synthron jest wskazany w leczeniu:

- dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. Chronic Myeloid Leukaemia - CML) z chromosomem Philadelphia (Bcr-Abl, Ph+), którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szpiku jako leczenia pierwszego rzutu.
- dzieci i młodzieży z CML Ph+ w fazie przewlekłej, gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne lub w fazie akceleracji choroby, lub w przebiegu przełomu blastycznego.
- dorosłych pacjentów z CML Ph+ w 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 (MDS/MPD) związanymi z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR).
- dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (HES) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (CEL) z rearanżacją FIP1L1-PDGFR α .
- leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniami mięsaka skóry (DFSP) oraz dorosłych pacjentów z nawracającymi i (lub) z przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego

Nie oceniano wpływu produktu leczniczego Imatynib Synthron na wynik transplantacji szpiku.

• .

U dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży, skuteczność produktu leczniczego Imatynib Synthton 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 ze stosowaniem produktu leczniczego Imatynib Synthton u pacjentów z MDS/MPD związanymi z rearanżacją 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 zwiększone przeżycie w tych wskazaniach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Zalecaną 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. Pacjentom (dzieci), którzy nie są zdolni połknąć kapsułek, można rozpuścić zawartość kapsułek w szklance niegazowanej wody lub soku jabłkowego. Ponieważ w badaniach na zwierzętach stwierdzono toksyczny wpływ na reprodukcję, a potencjalne ryzyko dla płodu ludzkiego nie jest znane, kobiety w wieku rozrodczym, które otwierają kapsułki należy poinstruować, żeby postępowały ostrożnie z ich zawartością; unikały kontaktu proszku ze skórą, oczami oraz nie wdychały go (patrz punkt 4.6). Po zakończeniu takiego przygotowania produktu leczniczego należy natychmiast umyć ręce.

Dawkowanie w CML u dorosłych pacjentów

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Imatynib Synthton 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 choroby innych niż w wątrobie i śledzionie.

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

U pacjentów, u których nie występują ciężkie działania niepożądane oraz ciężka neutropenia lub trombocytopenia nie spowodowane białaczką można rozważyć zwiększenie dawki z 400 mg do 600 mg lub 800 mg w leczeniu fazy przewlekłej choroby, lub z 600 mg do 800 mg (podawanych w dwóch dawkach po 400 mg) w leczeniu fazy akceleracji lub 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; lub utrata osiągniętej uprzednio odpowiedzi hematologicznej i (lub) cytogenetycznej. Po zwiększeniu dawki należy uważnie obserwować pacjentów, ponieważ jej zwiększenie może spowodować nasilenie występowania 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. 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 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 oraz ciężka neutropenia lub trombocytopenia nie spowodowane białaczką, można rozważyć zwiększenie dawki z 340 mg/m² pc do 570 mg/m² pc na dobę (nie należy stosować całkowitej 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 nasilenie występowania działań niepożądanych.

Dawkowanie w Ph+ ALL u dorosłych pacjentów

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

Dla dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL monoterapia produktem leczniczym Imatynib Synthron 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 Imatynib Synthron to 400 mg/dobę u dorosłych pacjentów z MDS/MPD.

Czas trwania leczenia: W jedynym badaniu klinicznym przeprowadzonym do tej pory, leczenie produktem leczniczym Imatynib Synthron 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 produktu leczniczego Imatynib Synthron 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 Imatynib Synthron to 800 mg na dobę.

Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane

Pozahematologiczne działania niepożądane

W przypadku wystąpienia ciężkich, pozahematologicznych działań niepożądanych należy przerwać leczenie produktem leczniczym Imatynib Synthron 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 leczniczego Imatynibu Synthron 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 leczniczym Imatynib Synthron 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. na dobę.

Hematologiczne działania niepożądane

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

Dostosowanie dawki u pacjentów z neutropenią 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 Imatynib Synthron aż do chwili, gdy ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l, a płytki krwi ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Ponownie rozpocząć leczenie produktem Imatynib Synthron 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	<ol style="list-style-type: none"> 1. Przerwać leczenie produktem Imatynib Synthron do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l i płytki krwi ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Ponownie rozpocząć leczenie produktem Imatynib Synthron 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 Imatynib Synthron w dawce zmniejszonej do 300 mg.

<p>CML w fazie przewlekłej u dzieci i młodzieży (po dawce 340 mg/m² pc.)</p>	<p>ANC < 1,0 x 10⁹/l i (lub) płytki krwi < 50 x 10⁹/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Przerwać leczenie produktem Imatynib Synthron do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l i płytki krwi ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Ponownie rozpocząć leczenie produktem Imatynib Synthron 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 Imatynib Synthron w dawce zmniejszonej do 260 mg/m² pc.
<p>CML w fazie akceleracji i przelomu blastycznego i Ph+ ALL (dawka początkowa 600 mg)</p>	<p>*ANC < 0,5 x 10⁹/l i (lub) płytki krwi < 10 x 10⁹/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest spowodowany białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja). 2. Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę produktu Imatynib Synthron 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 jest spowodowany białaczką, należy przerwać leczenie produktem Imatynib Synthron do czasu, gdy ANC ≥ 1 x 10⁹/l i płytki krwi ≥ 20 x 10⁹/l. Następnie, należy ponownie podjąć leczenie podając dawkę 300 mg.
<p>CML w fazie akceleracji i przelomu blastycznego u dzieci i młodzieży (dawka początkowa 340 mg/m² pc.)</p>	<p>*ANC < 0,5 x 10⁹/l i (lub) płytki krwi < 10 x 10⁹/l</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest spowodowany białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja). 2. Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę produktu Imatynib Synthron do 260 mg/m² pc. 3. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dawkę należy zmniejszyć do 200 mg/m² pc. 4. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 4 tygodni i nadal nie jest spowodowany białaczką, należy przerwać leczenie produktem Imatynib Synthron do czasu, gdy ANC ≥ 1 x 10⁹/l i płytki krwi ≥ 20 x 10⁹/l. Następnie, należy ponownie podjąć leczenie podając dawkę 200 mg/m² pc.

DFSP (w dawce 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l (lub) płytki krwi < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Przerwać leczenie produktem Imatynib Synthron do czasu, gdy ANC > 1,5 x 10⁹/l i płytki krwi > 75 x 10⁹/l. 2. Wznowić leczenie produktem Imatynib Synthron w dawce 600 mg. 3. W razie 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 Imatynib Synthron w dawce zmniejszonej do 400 mg.
ANC (ang. Absolute Neutrophil Count) = bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych występujące po co najmniej 1 miesiącu leczenia		

Szczególne grupy pacjentów

Stosowanie u dzieci i młodzieży: Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci z CML w wieku poniżej 2 lat oraz u dzieci z Ph+ALL w wieku poniżej 1 roku (patrz punkt 5.1). Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci z MDS/MPD, DFSP, i HES/CEL jest bardzo ograniczone.

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

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

Klasyfikacja zaburzeń 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 na dobę jako dawkę początkową. Jednakże, u tych pacjentów zaleca się zachowanie ostrożności. Dawka może zostać zmniejszona w przypadku nietolerancji. Jeśli dawka jest tolerowana, może zostać zwiększona w przypadku braku skuteczności (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 brało udział ponad 20% pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie stwierdzono istotnych różnic farmakokinetycznych związanych z wiekiem. Nie ma konieczności 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

W przypadku stosowania produktu leczniczego Imatynib Synthron równocześnie z innymi produktami leczniczymi istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Imatynib Synthron 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, chynidyna) lub warfaryną i innymi pochodnymi kumaryny (patrz punkt 4.5).

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

Niedoczynność tarczycy

W czasie leczenia produktem leczniczym Imatynib Synthron, donoszono o klinicznych przypadkach niedoczynności tarczycy, występujących u pacjentów po usunięciu gruczołu tarczowego, którym zastępczo podawano lewotyroksynę (patrz punkt 4.5). U takich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, ang. *thyroid-stimulating hormone*).

Toksyczność dla wątroby

Metabolizm produktu leczniczego Imatynib Synthron 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 leczenia skojarzonego imatynibem i chemioterapią w dużych dawkach odnotowano zwiększenie częstości występowania ciężkich działań niepożądanych dotyczących wątroby. Należy dokładnie monitorować czynność wątroby w przypadku jednoczesnego stosowania imatynibu i schematów chemioterapii, o których wiadomo, że mogą powodować zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.5 i 4.8).

Zatrzymanie płynów

U około 2,5% pacjentów z nowo rozpoznaną CML, przyjmujących produkt Imatynib Synthron występowało znacznego stopnia zatrzymanie płynów (wysięk opłucnowy, obrzęki, obrzęk płuc, wodobrzusze, powierzchowny

obrząk). Dlatego jest wysoce wskazane regularne kontrolowanie masy ciała pacjentów. Nieoczekiwany, szybki przyrost masy ciała należy dokładnie przeanalizować. W razie konieczności należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające i inne działania terapeutyczne. W badaniach klinicznych stwierdzono zwiększenie liczby takich przypadków u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z chorobą serca w wywiadzie. 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 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 z utajonym naciekaniami komórek zespołu hipereozynofilowego w obrębie mięśnia sercowego, występowanie pojedynczych przypadków wstrząsu kardiogenego/zaburzeń czynności lewej komory było związane z degranulacją komórek zespołu hipereozynofilowego przed rozpoczęciem leczenia imatynibem. Donoszono, 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 związanego z leczeniem imatynibem w populacji z HES/CEL.

Zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) z rearanżacją genu PDGFR mogą być związane z dużą liczbą eozynofili. Dlatego u pacjentów z HES/CEL oraz u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi związanymi z dużą liczbą eozynofili, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć przeprowadzenie konsultacji z kardiologiem, wykonanie echokardiogramu oraz oznaczenie stężenia troponiny w surowicy. Jeśli którykolwiek z wyników tych badań okaże się nieprawidłowy, należy rozważyć dalszą obserwację kardiologiczną i profilaktyczne zastosowanie steroidów układowych (1–2 mg/kg mc.) 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 leczniczym Imatynibu Synthron, zaleca się wyrównanie klinicznie istotnego odwodnienia oraz leczenie zmniejszające zwiększone stężenie kwasu moczowego (patrz punkt 4.8).

Badania laboratoryjne

U pacjentów przyjmujących produkt Imatynib Synthron trzeba regularnie wykonywać pełne badanie krwi. Leczenie produktem leczniczym Imatynib Synthron pacjentów chorych na CML może być związane z wystąpieniem neutropenii lub trombocytopenii. Jednakże pojawienie się zmniejszonej liczby krwinek prawdopodobnie zależy od stopnia zaawansowania choroby i jest częstsze u pacjentów w fazie akceleracji choroby lub w przełomie blastycznym, niż u pacjentów w fazie przewlekłej CML. W takich przypadkach można

przerwać leczenie produktem leczniczym Imatynib Synthron lub zmniejszyć dawkę leku, zgodnie z zaleceniami określonymi w punkcie 4.2.

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

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, całkowity wpływ imatynibu zawartego w osoczu na organizm wydaje się być większy niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jest to prawdopodobnie spowodowane zwiększonym stężeniem kwaśniej alfa-glikoproteiny (ang. alpha-acid glycoprotein - AGP), białka wiążącego imatynib, w osoczu u tych pacjentów. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy stosować minimalną dawkę początkową. Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności. W przypadku nietolerancji dawkę można zmniejszyć (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Donoszono o przypadkach opóźnienia wzrostu u otrzymujących imatynib dzieci i młodzieży przed okresem dojrzewania. Długoterminowe skutki długotrwałego leczenia imatynibem na wzrost u dzieci nie są znane. Dlatego jest zalecane ściśle monitorowanie wzrostu u dzieci w czasie leczenia imatynibem (patrz punkt 4.8).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje czynne, które mogą **zwiększać** stężenie imatynibu w osoczu:

Substancje hamujące aktywność izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 (np. inhibitory proteazy, takie jak indynawir, lopinawir/rytonawir, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, nelfinawir, boceprewir; azole leków przeciwgrzybiczych, w tym ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol; niektóre antybiotyki makrolidowe, takie jak erytromycyna, klarytromycyna) mogą spowalniać metabolizm imatynibu i powodować zwiększenie jego stężenia. Obserwowano znacząco większe narażenie na imatynib (średnie wartości C_{max} i AUC imatynibu wzrosły odpowiednio o 26% i 40%) zdrowych ochotników, którym jednocześnie podano jednorazowo ketokonazol (inhibitor CYP3A4). Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Imatynib Synthron 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 ekspozycję na Imatynib Synthron potencjalnie zwiększając ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Upřednie wielokrotne podawanie ryfampicyny w dawce 600 mg, a następnie podanie jednej dawki produktu leczniczego Imatynib Synthron w dawce 400 mg spowodowało zmniejszenie C_{max} i $AUC_{(0-\infty)}$ 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 produktem leczniczym Imatynib Synthron podczas przyjmowania leków przeciwpadaczkowych indukujących 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 pacjentami 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 produktu leczniczego Imatynib Synthron

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 zaleca się ostrożność w czasie podawania produktu leczniczego Imatynib Synthron z substratami CYP3A4 o wąskim

zakresie dawek terapeutycznych (np. cyklosporyna lub pimozyd). Imatynibu Synthon może zwiększać stężenie innych leków metabolizowanych przez CYP3A4 (np. triazolobenzodiazepin, antagonistów kanału wapniowego z grupy dihidropirydyny, pewnych inhibitorów reduktazy HMG-CoA tj. statyn i innych).

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

In vitro Imatynib Synthon hamuje aktywność izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450 w stężeniach podobnych do tych, które mają wpływ na aktywność CYP3A4. Imatynib w dawce 400 mg podawanej dwa razy na dobę wykazuje działanie hamujące metabolizm metoprololu zależny od CYP2D6, przy czym C_{max} i AUC metoprololu jest zwiększone o około 23% (90%CI [1,16-1,30]). Wydaje się, że jeśli imatynib jest stosowany równocześnie z substratami CYP2D6, modyfikacja 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 Synthon hamuje O-glukuronidację paracetamolu przy wartości K_i 58,5 mikromola/l. Tego zjawiska nie obserwowano *in vivo* po podaniu produktu leczniczego Imatynib Synthon 400 mg oraz paracetamolu w dawce 1000 mg. Większe dawki produktu leczniczego Imatynib Synthon i paracetamolu nie były badane.

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie duże dawki produktu leczniczego Imatynib Synthon i paracetamolu.

U pacjentów po usunięciu gruczołu tarczowego, otrzymujących lewotyroksynę, całkowity wpływ lewotyroksyny zawartej w osoczu na organizm może zmniejszyć się w przypadku jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Imatynib Synthon (patrz punkt 4.4). Dlatego też zalecana jest ostrożność. Jednakże mechanizm obserwowanej interakcji nie jest obecnie znany.

Istnieją kliniczne doświadczenia w jednoczesnym stosowaniu produktu leczniczego Imatynib Synthon 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 związane ze stosowaniem imatynibu, np. hepatotoksyczność, mielosupresja czy inne, mogą się nasilać. Donoszono, że jednoczesne stosowanie z L-asparaginazą mogło wiązać się ze zwiększeniem hepatotoksyczności (patrz punkt 4.8). Dlatego stosowanie produktu leczniczego Imatynib Synthon w połączeniu z innymi lekami wymaga szczególnej ostrożności.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania imatynibu u kobiet w ciąży. Jednakże badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla płodu nie jest znane. Produktu Imatynib Synthon nie stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli

produkt Imatynib Synthon jest stosowany u kobiety ciężarnej, pacjentka musi być poinformowana o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Informacje dotyczące przenikania imatynibu do mleka kobiecego są ograniczone. Badania z udziałem dwóch kobiet karmiących 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 połączone 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 są nieznane, kobiety stosujące imatynib nie powinny karmić piersią.

Płodność

W badaniach nieklinicznych wykazano brak wpływu na płodność samców i samic szczura (patrz punkt 5.3). Badań z udziałem pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Imatynib Synthon, dotyczących wpływu na płodność i gametogenezę nie przeprowadzono. Pacjenci, dla których istotna jest 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

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 licznych produktów leczniczych.

W badaniach klinicznych w przewlekłej białaczce szpikowej (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 w przełomie blastycznym po niepowodzeniu terapii interferonem.

Poza dwoma wyjątkami działania niepożądane były podobne we wszystkich wskazaniach. U pacjentów z CML obserwowano więcej przypadków mielosupresji, niż u pacjentów z GIST, co jest prawdopodobnie związane z chorobą podstawową. W badaniu z udziałem pacjentów z nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami GIST u 7 pacjentów (5%) wystąpiły objawy niepożądane w stopniu 3 lub 4 według CTC (ang. CTC.- Common Toxicity Criteria) w postaci krwawienia z przewodu pokarmowego (3 pacjentów), krwawienia wewnątrz guza (3 pacjentów) lub obydwu rodzajów krwawień (1 pacjent). Umieszczenie guza w przewodzie pokarmowym może być przyczyną krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4). Krwawienia z przewodu pokarmowego i krwawienia wewnątrz guza mogą być ciężkie i czasami mogą zakończyć się zgonem. Do najczęściej zgłaszanych ($\geq 10\%$) działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Glivec 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 diuretyków, innych środków wspomagających, lub po zmniejszeniu dawki produktu leczniczego Imatinib.

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

Różnorodne działania niepożądane, takie jak: wysięk opłucnowy, wodobrzusze, obrzęk płuc i gwałtowne zwiększenie masy ciała w obecności lub bez obecności obrzęków powierzchniowych można ogólnie opisać jako „zatrzymanie płynów”. Działania te najczęściej ustępują po tymczasowym odstawieniu produktu leczniczego Imatynib Synthron oraz podaniu leków moczopędnych i innych 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 pacjentów pediatrycznych nie stwierdzono szczególnych działań niepożądanych.

Działania niepożądane

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

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

Działanie niepożądane i częstość ich występowania przedstawione w Tabeli 1 opracowano w oparciu o główne badania rejestracyjne.

Tabela 1 Działania niepożądane występujące w badaniach klinicznych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
<i>Niezbyt często:</i>	Zakażenia wirusem Herpes zoster, Herpes simplex, 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, neutropenia z gorączką
<i>Niezbyt często:</i>	Trombocytoza, limfopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, eozynofilia, powiększenie węzłów chłonnych

<i>Rzadko:</i>	Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
<i>Często:</i>	Jadłowstręt
<i>Niezbyt często:</i>	Hipokaliemia, zwiększony apetyt, hipofosfatemia, zmniejszony apetyt, odwodnienie, dna, hiperurykemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, hiponatremia
<i>Rzadko:</i>	Hiperkaliemia, hipomagnezemia
Zaburzenia psychiczne	
<i>Często:</i>	Bezsenna
<i>Niezbyt często:</i>	Depresja, osłabienie popędu płciowego, lęk
<i>Rzadko:</i>	Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Bardzo często:</i>	Ból głowy
<i>Często:</i>	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica
<i>Niezbyt często:</i>	Migrena, senność, omdlenia, neuropatia obwodowa, zaburzenia pamięci, rwa kulszowa, zespół niespokojnych nóg, 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, nieostre widzenie
<i>Niezbyt często:</i>	Podrażnienie oka, ból oka, obrzęk oczodołu, krwotok twardówkowy, krwotok do siatkówki, zapalenie powiek, obrzęk płamki
<i>Rzadko:</i>	Zaćma, jaskra, tarcza zastoinowa
Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Niezbyt często:</i>	Zawroty głowy, szum uszny, utrata słuchu
Zaburzenia serca	
<i>Niezbyt często:</i>	Kołatanie serca, częstoskurcz, zastoinowa niewydolność serca ² , obrzęk płuc
<i>Rzadko:</i>	Niemiarowość, migotanie przedsionków, zatrzymanie serca, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe³	
<i>Często:</i>	Zaczerwienie twarzy, krwotok
<i>Niezbyt często:</i>	Nadciśnienie, krwaki, krwaki podtwardówkowy, zimne palce nóg i rąk, niedociśnienie, zespół Raynauda
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Często:</i>	Duszności, krwawienie z nosa, kaszel
<i>Niezbyt często:</i>	Wysięk opłucnowy ⁴ , ból gardła i krtani, zapalenie gardła
<i>Rzadko:</i>	Ból związany z zapaleniem opłucnej, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, krwotok płucny
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Bardzo często:</i>	Nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha
<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, odbijanie, smoliste stolce, zapalenie przełyku, wodobrzusze, choroba wrzodowa żołądka, krwawe wymioty, zapalenie warg, dysfagia, zapalenie trzustki
<i>Rzadko:</i>	Zapalenie okrężnicy, niedrożność jelita, stan zapalny jelita
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 ⁵ , martwica wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Bardzo często:</i>	Obrzęk okołoooczodołowy, zapalenie skóry/wypryski/wysypka
<i>Często:</i>	Świąd, obrzęk twarzy, sucha skóra, rumień, łysienie, poty nocne, reakcja nadwrażliwości na światło
<i>Niezbyt często:</i>	Wysypka krostkowa, siniaki, nasilone pocenie, pokrzywka, wylew krwawy podskórny, zwiększona skłonność do występowania siniaków, skąpe owłosienie, odbarwienie skóry, złuszczone zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zapalenie mieszków włosowych, wybroczyny, łuszczyca, plamica, nadmierna pigmentacja skóry, wysypki pęcherzowe
<i>Rzadko:</i>	Ostra dermatoza 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 - acute generalised exanthematous pustulosis)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<i>Bardzo często:</i>	Skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni, bóle stawów i bóle kości ⁶
<i>Często:</i>	Obrzęk stawów
<i>Niezbyt często:</i>	Sztynność stawów i mięśni
<i>Rzadko:</i>	Oslabienie mięśni, zapalenie stawów, rabdomioliza/miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Niezbyt często:</i>	Ból nerki, krwiomocz, ostra niewydolność nerek, częste oddawanie
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
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Bardzo częst:</i>	Zatrzymanie płynów i obrzęk, uczucie zmęczenia
<i>Często:</i>	Oslabienie, gorączka, obrzęk tkanki podskórnej, dreszcze, zesztynnienie mięśni
<i>Niezbyt często:</i>	Ból klatki piersiowej, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	
<i>Bardzo często:</i>	Zwiększenie masy ciała
<i>Często:</i>	Zmniejszenie masy ciała

<i>Niezbyt często:</i>	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy 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.
- 3 Pacjentów, a krwawienie (krwiak, krwotok) było najczęściej obserwowane u pacjentów u pacjentów z CML po transformacji (CML-AP i CML-BC).
- 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 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 Bóle mięśniowo-szkieletowe i związane z nimi działania niepożądane występowały częściej u pacjentów z CML

Poniżej wymieniono różne działania niepożądane, zgłaszane w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Imatynib Synthron 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 w okresie po wprowadzeniu do obrotu

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
<i>Częstość nieznana:</i>	Krwotok z guza/martwica guza
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Częstość nieznana:</i>	Wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Częstość nieznana:</i>	Obrzęk mózgu
Zaburzenia oka	
<i>Częstość nieznana:</i>	Krwotok do ciała szklanego
Zaburzenia serca	

<i>Częstość nieznana:</i>	Zapalenie osierdzia, tamponada serca
Zaburzenia naczyniowe	
<i>Częstość nieznana:</i>	Zakrzepica/zator
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Częstość nieznana:</i>	Ostra niewydolność oddechowa ¹ , śródmiąższowa choroba płuc
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Częstość nieznana:</i>	Niedrożność jelita, perforacja w obrębie układu pokarmowego, zapalenie uchyłka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Częstość nieznana:</i>	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa
<i>Częstość nieznana:</i>	Rogowacenie liszajowate, liszaj płaski
<i>Częstość nieznana:</i>	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<i>Częstość nieznana:</i>	Jałowa martwica głowy kości udowej/martwica głowy kości
<i>Częstość nieznana:</i>	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. Sugerowano, że zmiany te występują z większą częstością u pacjentów leczonych dużymi dawkami produktu leczniczego Imatynib Synthron > 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 neutropenię 4 stopnia ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) i trombocytopenię 4 stopnia (liczba płytek krwi $< 10 \times 10^9/l$) obserwowano odpowiednio u 3,6% i < 1% pacjentów. Średni czas trwania neutropenii i trombocytopenii wynosił odpowiednio 2 do 3 tygodni oraz 3 do 4 tygodni. W takich przypadkach zwykle zmniejsza się dawkę leku lub okresowo przerywa się leczenie produktem leczniczym Imatynib Synthron. Sporadycznie objawy te mogą być przyczyną rezygnacji z dalszego stosowania leku. U dzieci i młodzieży z CML najczęściej obserwowanymi zaburzeniami były niedobory krwinek 3 lub 4 stopnia obejmujące neutropenię, trombocytopenię i anemię. Zasadniczo występowały one w czasie kilku pierwszych miesięcy leczenia.

Biochemia

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

Występowały przypadki martwiczego i cholestatycznego zapalenia wątroby oraz niewydolności wątroby; niektóre z nich zakończyły się zgonem, 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 krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Departamencie Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, e-mail: adr@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z dawkami większymi niż zalecana dawka lecznicza jest ograniczone. Pojedyncze przypadki przedawkowania produktu leczniczego Imatynib Synthron 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”. Przy różnych zakresach dawek, donoszono o następujących zdarzeniach:

Pacjenci dorośli

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

1800 do 3200 mg (aż do 3200 mg na dobę przez 6 dni): osłabienie, mialgia, zwiększenie stężenia fosfokinazy 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 mg (pojedyncza dawka): donoszono o wymiotach i bólu żołądkowo-jelitowym.

Dzieci i młodzież

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

W przypadku przedawkowania, pacjenta należy obserwować oraz zastosować odpowiednie leczenie 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 wywołuje apoptozę w komórkach linii Bcr-Abl dodatnich, jak w komórkach białaczkowych świeżo pobranych od pacjentów z CML z dodatnim chromosomem Philadelphia i od pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia*) z dodatnim chromosomem Philadelphia.

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

Imatynib jest również inhibitorem receptorów kinaz tyrozynowych płytkopochodnego czynnika 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. *In vitro* imatynib hamuje proliferację i indukuje apoptozę komórek nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), w których stwierdzono ekspresję mutacji *kit*. 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 produktu leczniczego Imatynib Synthron 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 zwiększone przeżycie.

Przeprowadzono trzy, duże, międzynarodowe, otwarte badania drugiej fazy, bez grupy kontrolnej, z udziałem pacjentów: z CML z dodatnim chromosomem Philadelphia (Ph+), w przełomie blastycznym lub w fazie akceleracji; z innym typem białaczki ale z obecnym chromosomem Philadelphia oraz pacjentów z CML w fazie przewlekłej po uprzednim niepowodzeniu leczenia interferonem alfa (IFN). Przeprowadzono jedno duże, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML Ph+. Dodatkowo, w dwóch badaniach I fazy 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.

Faza przewlekła, nowo rozpoznana: W badaniu tym, będącym badaniem III fazy u dorosłych pacjentów porównywano monoterapię produktem leczniczym Imatynib Synthron z leczeniem interferonem alfa (IFN) z cytarabiną (Ara-C). Pacjenci nie wykazujący odpowiedzi [brak całkowitej odpowiedzi hematologicznej (ang. Complete Haematological Response - CHR) w 6 miesiącu, zwiększenie liczby białych krwinek, brak większej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. Major Cytogenetic Response -MCyR) w 24 miesiącu], utratę odpowiedzi (utrata CHR lub MCyR) lub ciężką nietolerancję leczenia mogli być przeniesieni do alternatywnego ramienia badania. Grupa pacjentów leczonych produktem leczniczym Imatynib Synthron otrzymywała dawkę 400 mg/dobę. Grupie leczonych IFN podawano dawkę docelową 5 mln j.m./m² pc./dobę podskórnie w skojarzeniu z podawanym podskórnie przez 10 dni w miesiącu Ara-C w dawce 20 mg/m² pc./dobę.

Całkowita liczba 1 106 pacjentów została randomizowana do dwóch grup po 553 osoby każda. Charakterystyka pacjentów była podobna przed podaniem leku w obu grupach. Mediana wieku wynosiła 51 lat (zakres 18-70 lat). 21,9% stanowili pacjenci \geq 60 lat. 59% pacjentów stanowili mężczyźni a 41% kobiety; 89,9% stanowiła

rasa kaukaska a 4,7% rasa czarna. Siedem lat po włączeniu ostatniego pacjenta, mediana okresu leczenia pierwszego rzutu wynosiła odpowiednio 82 i 8 miesięcy w grupie pacjentów otrzymujących produkt Imatynib Synthron oraz w grupie leczonej IFN. Mediana okresu leczenia drugiego rzutu produktem leczniczym Imatynib Synthron wynosiła 64 miesiące. U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Imatynib Synthron w leczeniu pierwszego rzutu, przeciętna dawka dobową wynosiła 406 ± 76 mg. Głównym parametrem skuteczności leczenia był czas przeżycia bez objawów postępu choroby. Postęp choroby był definiowany jako jedno z następujących wydarzeń: przejście w fazę akceleracji lub przełom blastyczny, śmierć, utrata CHR lub MCyR, lub u pacjentów, którzy nie osiągnęli CHR zwiększenie liczby białych krwinek pomimo odpowiedniego leczenia. Większa odpowiedź cytogenetyczna, odpowiedź hematologiczna, odpowiedź molekularna (ocena choroby resztkowej), czas do wystąpienia fazy akceleracji lub przełomu blastycznego i czas przeżycia były głównymi parametrami drugorzędowymi. Dane dotyczące odpowiedzi przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3 Odpowiedź na leczenie w badaniu (dane po 84 miesiącach) u pacjentów z nowo rozpoznaną CML

	Imatynib	IFN+Ara-C
(Wskaźniki najlepszej odpowiedzi)	n=553	n=553
Odpowiedź hematologiczna		
Wskaźnik CHR n (%)	(96,6%)*	(56,6%)*
[95% przedział ufności (CI)]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
Odpowiedź cytogenetyczna		
Większa odpowiedź n (%)	(88,6%)*	(23,3%)*
[95% CI]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
Całkowita CyR n (%)	(82,5%)*	(11,6%)*
Częściowa CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Odpowiedź molekularna**		
Większa odpowiedź w 12 miesiącu (%)	153/305=50,2%	83=9,6%
Większa odpowiedź w 24 miesiącu (%)	104=70,2%	12=25%
Większa odpowiedź w 84 miesiącu (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, test Fischera		
** odsetki odpowiedzi molekularnej są oparte na ocenie dostępnych próbek		
Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie odpowiedzi powinny być potwierdzone po > 4 tygodniach):		
leukocyty < $10 \times 10^9/l$, płytki < $450 \times 10^9/l$, mielocyty+metamielocyty < 5% we krwi, brak blastów i promielocytów we krwi, granulocyty zasadochłonne < 20%, brak pozaszpikowych ognisk białaczki.		
Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej: całkowita (0% Ph+ metafaz), częściowa (1–35%), mniejsza (36–65%) lub minimalna (66–95%). Większa odpowiedź (0–35%) stanowi połączenie całkowitej i częściowej.		
Kryteria większej odpowiedzi molekularnej: zmniejszenie ilości transkryptu Bcr-Abl we krwi obwodowej > 3 logarytmy (mierzone ilościową metodą RT-PCR w czasie rzeczywistym) w stosunku do wystandaryzowanych wartości wyjściowych.		

Wskaźniki całkowitej odpowiedzi hematologicznej, większej odpowiedzi cytogenetycznej oraz całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej w leczeniu pierwszego rzutu szacowano stosując metodę Kaplana-Meier'a, w której obserwacje przypadków bez uzyskanej odpowiedzi były cenzorowane datą ostatniego badania. Uzyskane z

zastosowaniem tej metody szacowane skumulowane wskaźniki odpowiedzi u pacjentów leczonych w pierwszej linii produktem leczniczym Imatynib Synthron uległy poprawie: CHR z 96,4% do 98,4% i CCyR z 69,5% do 87,2% po odpowiednio 12 i 84 miesiącach leczenia.

W ciągu 7 lat obserwacji, odnotowano 93 (16,8%) przypadki progresji choroby w grupie pacjentów otrzymujących produkt Imatynib Synthron: 37 (6,7%) przypadków progresji do fazy akceleracji / przełomu blastycznego, 31 (5,6%) przypadków utraty MCyR, 15 (2,7%) utraty CHR lub wzrostu liczby WBC oraz 10 (1,8%) przypadków zgonów bez związku z CML. Natomiast w ramieniu IFN+Ara-C obserwowano 165 (29,8%) zdarzeń, z czego 130 wystąpiło podczas stosowania IFN+Ara-C jako leczenia pierwszego rzutu.

Szacowany współczynnik pacjentów bez progresji do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego po 84 miesiącach był istotnie większy w grupie pacjentów otrzymujących produkt Imatynib Synthron w porównaniu do pacjentów leczonych IFN (92,5% w porównaniu do 85,1%, $p<0,001$). Roczny współczynnik progresji do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego zmniejszał się w miarę czasu trwania leczenia i był mniejszy niż 1% rocznie w czwartym i piątym roku. Szacowany współczynnik przeżycia bez postępu choroby po 84 miesiącach wyniósł 81,2% w ramieniu z produktem leczniczym Imatynib Synthron oraz 60,6% w ramieniu kontrolnym ($p<0,001$). Roczne współczynniki progresji jakiegokolwiek typu dla produktu leczniczego Imatynib Synthron także zmniejszały się w czasie.

Łącznie zmarło 71 (12,8%) pacjentów z grupy leczonej produktem leczniczym Imatynib Synthron i 85 (15,4%) pacjentów z grupy otrzymującej IFN+Ara-C. Po 84 miesiącach szacowane przeżycie całkowite wynosi 86,4% (83, 90) w porównaniu do 83,3% (80, 87) odpowiednio dla pacjentów zrandomizowanych do grupy leczonej produktem leczniczym Imatynib Synthron oraz do grupy otrzymującej IFN+Ara-C ($p=0,073$, logarytmiczny test rang). Na ten punkt końcowy, czas do wystąpienia zdarzenia, duży wpływ miał wysoki odsetek pacjentów, u których zmieniono leczenie z IFN+Ara-C na Imatynib Synthron. Wpływ leczenia produktem leczniczym Imatynib Synthron na przeżycie pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej był dalej badany w retrospektywnej analizie powyższych danych dotyczących produktu leczniczego Imatynib Synthron z uwzględnieniem danych z innego badania III fazy z zastosowaniem IFN+Ara-C ($n=325$) o identycznym schemacie dawkowania. W tej analizie retrospektywnej, wykazano przewagę leczenia produktem leczniczym Imatynib Synthron nad leczeniem z zastosowaniem schematu IFN+Ara-C w zakresie wpływu na czas całkowitego przeżycia ($p<0,001$); w ciągu 42 miesięcy zmarło 47 (8,5%) pacjentów leczonych produktem leczniczym Imatynib Synthron i 63 (19,4%) pacjentów leczonych wg schematu IFN+Ara-C.

Stopień odpowiedzi cytogenetycznej i odpowiedzi molekularnej miał wyraźny wpływ na długoterminowe wyniki leczenia wśród pacjentów otrzymujących Imatynib Synthron. Podczas, gdy szacunkowo 96% (93%) pacjentów z CCyR (PCyR) w 12 miesiącu było wolnych od progresji do fazy akceleracji/przełomu blastycznego po 84 miesiącach, jedynie u 81% pacjentów bez MCyR w 12 miesiącu nie doszło do progresji do zaawansowanej fazy CML po 84 miesiącach trwania badania (całkowite $p<0,001$, $p=0,25$ pomiędzy CCyR a PCyR). U pacjentów ze zmniejszeniem ilości transkrypcji Bcr-Abl nie mniejszej niż 3 logarytmy po 12 miesiącach, prawdopodobieństwo pozostawania w grupie bez progresji do fazy akceleracji/przełomu blastycznego wynosiło 99% po 84 miesiącach. Podobne obserwacje zebrano w oparciu o analizę badania po 18 miesiącach.

W badaniu tym możliwe było zwiększenie dawki z 400 mg na dobę do 600 mg na dobę, a następnie z 600 mg na dobę do 800 mg na dobę. Po 42 miesiącach obserwacji, u 11 pacjentów nastąpiła potwierdzona utrata (w ciągu 4 tygodni) odpowiedzi cytogenetycznej. Wśród tych 11 pacjentów, u 4 dawkę leku zwiększono do 800 mg na dobę, przy czym u 2 z nich odpowiedź cytogenetyczną odzyskano (u 1 pacjenta - częściową i u 1 pacjenta - całkowitą, a w tym ostatnim przypadku uzyskano również odpowiedź molekularną), natomiast wśród pozostałych 7 pacjentów, u których nie zwiększano dawki leku, całkowitą odpowiedź cytogenetyczną

odzyskano tylko u 1 pacjenta. U 40 pacjentów, którym dawkę leku zwiększono do 800 mg na dobę, w porównaniu z populacją pacjentów przed zwiększeniem dawki (n=551) odsetek pewnych działań niepożądanych był większy. Do częściej występujących działań niepożądanych należały krwotoki z przewodu pokarmowego, zapalenie spojówek, zwiększona aktywność aminotransferaz lub stężenie bilirubiny. Inne działania niepożądane występowały z mniejszą lub równą częstością.

Faza przewlekła, niepowodzenie leczenia interferonem: 532 dorosłych pacjentów było leczonych dawką początkową 400 mg. Pacjentów podzielono na trzy główne grupy: niepowodzenie w zakresie parametrów hematologicznych (29%), niepowodzenie w zakresie parametrów cytogenetycznych (35%) oraz nietolerancja interferonu (36%). Uprzednio pacjenci byli leczeni IFN przez średnio 14 miesięcy w dawkach $\geq 25 \times 10^6$ j.m./tydzień. Wszyscy pacjenci byli w późnej fazie przewlekłej, a średni czas od chwili rozpoznania choroby wynosił 32 miesiące. Głównym parametrem skuteczności ocenianym w trakcie tego badania, był wskaźnik większej odpowiedzi cytogenetycznej (odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa, 0 do 35% metafaz Ph+ w szpiku kostnym).

W badaniu osiągnięto dużą odpowiedź cytogenetyczną u 65% pacjentów, w tym u 53% była to odpowiedź całkowita (potwierdzona u 43%) (Tabela 4). Całkowitą odpowiedź hematologiczną uzyskano u 95% pacjentów.

Faza akceleracji: Do badania włączono 235 dorosłych pacjentów w fazie akceleracji. U pierwszych 77 pacjentów rozpoczęto leczenie podając lek w dawce 400 mg, a następnie po wprowadzeniu poprawek do protokołu umożliwiających podawanie większych dawek leku, kolejnych 158 pacjentów rozpoczynało leczenie od dawki 600 mg.

Głównym parametrem skuteczności był wskaźnik odpowiedzi hematologicznej, określanej 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. Potwierdzoną odpowiedź hematologiczną uzyskano u 71,5% pacjentów (Tabela 4). Ważne jest, że 27,7% pacjentów osiągnęło także większą odpowiedź cytogenetyczną, w tym 20,4% pacjentów całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (potwierdzoną u 16%). Dla pacjentów leczonych dawką 600 mg, obecna szacunkowa mediana przeżycia bez progresji choroby i przeżycie całkowite wynosiły odpowiednio 22,9 i 42,5 miesięcy.

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

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

Tabela 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]
	12%	7%	8%

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

CHR (ang. Complete Haematological Response): badanie 0110 [leukocyty < 10 x 10⁹/l, płytki krwi < 450 x 10⁹/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 ≥ 1,5 x 10⁹/l, płytki krwi ≥ 100 x 10⁹/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 ≥ 1 x 10⁹/l, płytki krwi ≥ 20 x 10⁹/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).

² Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej:

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

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

Dzieci i młodzież: 26 pacjentów w wieku < 18 lat 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 produktem leczniczym Imatynib Synthron 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, wielośrodowego, jednoramiennego badania II fazy. Pacjenci byli leczeni produktem leczniczym Imatynib Synthron w dawce 340 mg/m² pc/dobę bez przerw przy braku toksyczności

zależnej od dawki. Leczenie produktem leczniczym Imatynib Synthron 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 produktu leczniczego Imatynib Synthron we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (Bcr-Abl translokacja) (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Badania kliniczne w Ph+ ALL

Nowo rozpoznana Ph+ ALL: W badaniu kontrolowanym (ADE10) porównującym imatynib z chemioterapią indukcyjną u 55 pacjentów w wieku co najmniej 55 lat z nowo rozpoznaną chorobą, imatynib stosowany w monoterapii spowodował istotnie wyższy wskaźnik całkowitej odpowiedzi hematologicznej niż chemioterapia (96,3% w porównaniu do 50%; p=0,0001). Kiedy u pacjentów bez odpowiedzi lub ze słabą odpowiedzią na chemioterapię wprowadzono imatynib, całkowitą odpowiedź hematologiczną uzyskano u 9 z 11 pacjentów (81,8%). Ten efekt kliniczny związany był z większym zmniejszeniem ilości transkryptów Bcr-Abl po 2 tygodniach leczenia wśród pacjentów leczonych imatynibem w porównaniu z pacjentami leczonymi chemioterapią (p=0,02). Po indukcji wszyscy pacjenci otrzymywali imatynib oraz chemioterapię konsolidacyjną (patrz Tabela 5) i po 8 tygodniach po indukcji, a ilość transkryptów bcr-abl była identyczna w obu ramieniach badania. Jak można było się spodziewać na podstawie projektu badania, nie stwierdzono różnic w czasie trwania remisji, okresie przeżycia bez choroby i całkowitym czasie przeżycia, jednak pacjenci, u których stwierdzono całkowitą odpowiedź molekularną i minimalną chorobę resztkową osiągnęli lepsze wyniki zarówno w odniesieniu do czasu trwania remisji (p=0,01) jak i czasu przeżycia bez choroby (p=0,02).

Wyniki uzyskane w populacji 211 pacjentów z nowo rozpoznaną Ph+ ALL, uczestniczących w czterech niekontrolowanych badaniach klinicznych (AAU02, ADE04, AJP01 i AUS01) są zgodne z wynikami opisanymi powyżej. Imatynib w skojarzeniu z chemioterapią indukcyjną (patrz Tabela 5) wywołał całkowitą odpowiedź hematologiczną w 93% (u 147 z 158 pacjentów podlegających ocenie) oraz 90% wskaźnik większej odpowiedzi cytogenetycznej (19 z 21 pacjentów podlegających ocenie). Wskaźnik całkowitej odpowiedzi molekularnej wyniósł 48% (49 ze 102 pacjentów podlegających ocenie). Okres przeżycia bez choroby (ang. disease-free survival – DFS) oraz całkowity czas przeżycia (ang. overall survival – OS) stale przekraczały 1 rok i były zwiększone w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (DFS p<0,001; OS p<0,0001) w dwóch badaniach (AJP01 i AUS01).

Tabela 5 Chemioterapia stosowana w połączeniu z imatynibem

Badanie ADE10	
Faza wstępna	DEX 10 mg/m ² doustnie, dni 1-5; CP 200 mg/m ² iv., dni 3, 4, 5; MTX 12 mg dooponowo, dzień 1
Indukcja remisji	DEX 10 mg/m ² doustnie, dni 6-7, 13-16; VCR 1 mg iv., dni 7, 14; IDA 8 mg/m ² iv. (0,5 h), dni 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² iv. (1 h) dzień 1; Ara-C 60 mg/m ² iv., dni 22-25, 29-32
Konsolidacja leczenia I, III, V	MTX 500 mg/m ² iv. (24 h), dni 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² doustnie, dzień 1-20
Konsolidacja	Ara-C 75 mg/m ² iv. (1 h), dni 1-5; VM26 60 mg/m ² iv. (1 h), dni 1-5

leczenia II, IV	
Badanie AAU02	
Leczenie indukcyjne (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicyna 30 mg/m ² iv., dni 1-3, 15-16; VCR 2 mg całkowita dawka iv., dni 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² iv., dni 1, 8; Prednizon 60 mg/m ² doustnie, dni 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² doustnie, dni 1-28; MTX 15 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22; Metylprednizolon 40 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22
Konsolidacja (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h iv.(3 h), dni 1-4; Mitoksantron 10 mg/m ² iv. dni 3-5; MTX 15 mg dooponowo, dzień 1; Metylprednizolon 40 mg dooponowo, dzień 1
Badanie ADE04	
Faza wstępna	DEX 10 mg/m ² doustnie dni 1-5; CP 200 mg/m ² 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 iv., dni 6, 13, 20; Daunorubicyna 45 mg/m ² iv., dni 6-7, 13-14
Leczenie indukcyjne II	CP 1 g/m ² iv. (1 h), dni 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² iv. (1 h), dni 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² doustnie, dni 26-46
Konsolidacja leczenia	DEX 10 mg/m ² doustnie, dni 1-5; Windezyna 3 mg/m ² iv., dzień 1; MTX 1.5 g/m ² i.v. (24 h), dzień 1; Etopozyd 250 mg/m ² iv. (1 h) dni 4-5; Ara-C 2x 2 g/ m ² iv. (3 h, q 12 h), dzień 5
Badanie AJP01	
Leczenie indukcyjne	CP 1,2 g/m ² iv. (3 h), dzień 1; daunorubicyna 60 mg/m ² iv. (1 h), dni 1-3; winkrystyna 1,3 mg/m ² iv., dni 1, 8, 15, 21; 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 iv., dzień 1; prednizolon 60 mg/m ² doustnie, dni 1-5
Badanie AUS01	
Leczenie indukcyjno- konsolidacyjne	Schemat Hyper-CVAD regimen: CP 300 mg/m ² iv (3 h, q 12 h), dzień 1-3; Winkrystyna 2 mg iv., 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 iv. (24 h), dzień 1, Ara-C 1 g/m ² iv. (2 h, q 12 h), dni 2-3 (ogółem 8 kursów leczenia)
Podtrzymywanie remisji	VCR 2 mg iv. co miesiąc przez 13 miesięcy; Prednizolon 200 mg doustnie, 5 dni w ciągu miesiąca przez 13 miesięcy
Wszystkie schematy leczenia zawierają stosowanie steroidów jako profilaktykę dla ośrodkowego układu nerwowego.	
Ara-C: arabinozyd cytozyny; CP: cyklofosfamid; DEX: deksametazon; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopuryna; VM26: tenipozyd; VCR: winkrystyna; IDA: idarubicyna; iv.: 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 powtarznej analizie z udziałem tylko pacjentów w wieku 55 lat i starszych.

Badania kliniczne w MDS/MPD

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

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

Badania kliniczne w HES/CEL

Przeprowadzono jedno otwarte, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy (badanie B2225), oceniające Imatynib Synthron 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 Synthron w dawce od 100 mg do 1 000 mg na dobę. Kolejnych 162 pacjentów z HES/CEL opisywanych w 35 opublikowanych opisach przypadków i seriach przypadków otrzymywało Imatynib Synthron w dawce od 75 do 800 mg na dobę. Anomalie cytogenetyczne oceniano u 117 ze wszystkich 176 pacjentów. U 61 z tych 117 pacjentów zidentyfikowano kinazę fuzyjną FIP1L1-PDGFR α . W trzech innych publikacjach opisano dodatkowo czterech pacjentów z HES i dodatnim wynikiem na obecność kinazy fuzyjnej FIP1L1-PDGFR α . U wszystkich 65 pacjentów z obecnością kinazy fuzyjnej FIP1L1-PDGFR α uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną utrzymującą się przez wiele miesięcy (zakres od 1+ do 44+ miesięcy do czasu publikacji). Jak donoszono w ostatnio opublikowanej pracy, 21 ze wspomnianych 65 pacjentów również uzyskało całkowitą remisję molekularną, przy medianie czasu trwania obserwacji wynoszącej 28 miesięcy (zakres 13-67 miesięcy). Wiek tych pacjentów wahał się od 25 do 72 lat. Ponadto, w kartach obserwacji klinicznej badacze donosili o poprawie w zakresie objawów i innych zaburzeń czynności narządów. Poprawa dotyczyła serca, układu nerwowego,

skóry/tkanki podskórnej, układu oddechowego/klatki piersiowej/sródpiersia, układu mięśniowo-szkieletowego/tkanki łącznej/naczyń oraz przewodu pokarmowego.

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

Badania kliniczne w DFSP

Przeprowadzono jedno otwarte, wielośrodkowe badanie kliniczne II fazy (badanie B2225) z udziałem 12 pacjentów z DFSP leczonych produktem leczniczym Imatynib Synthron w dawce 800 mg na dobę. Wiek pacjentów z DFSP wahał się od 23 do 75 lat. Byli to pacjenci z DFSP z przerzutami i miejscową wznową po wstępnej resekcji, którzy w chwili włączenia do badania zostali uznani jako nie kwalifikujący się do ponownej resekcji. Wstępne dowody skuteczności leku uzyskano na podstawie obiektywnych wskaźników odpowiedzi. Spośród 12 pacjentów włączonych do badania, u 9 uzyskano całkowitą odpowiedź, a u 8 – odpowiedź częściową. Trzech spośród pacjentów z odpowiedzią częściową zostało następnie wyleczonych za pomocą zabiegu chirurgicznego. Mediana czasu trwania leczenia w badaniu B2225 wynosiła 6,2 miesiące, maksymalnie 24,3 miesiące. Kolejnych 6 pacjentów z DFSP leczonych produktem leczniczym Imatynib Synthron, 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) produktu leczniczego Imatynib Synthron na dobę. U pięciu (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 produktem leczniczym Imatynib Synthron.

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 produktu leczniczego Imatynib Synthron

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego Imatynib Synthron oszacowano w zakresie dawek od 25 do 1 000 mg. Profile farmakokinetyczne w osoczu analizowano po 1 dniu oraz po 7 lub 28 dniach, kiedy stężenie imatynibu w osoczu osiągnęło stan stacjonarny.

Wchłanianie

Średnia bezwzględna dostępność biologiczna imatynibu wynosi 98%. Po podaniu doustnym stwierdzono dużą międzyosobniczą zmienność wartości AUC imatynibu w osoczu pacjentów. W przypadku podania leku z wysokotłuszczowym posiłkiem, stopień wchłaniania imatynibu był minimalnie zmniejszony (11% obniżenie C_{max} i wydłużenie t_{max} o 1,5 h), z niewielkim zmniejszeniem AUC (7,4%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących lek na czczo. Nie badano wpływu uprzedniej operacji w obrębie przewodu pokarmowego na wchłanianie leku.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Imatynib i jego N-demetylowy metabolit 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 leków, 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 Ki 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 (Ki = 34,7 µmol/l) hamuje metabolizm paklitakselu. Ta wartość Ki 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 ¹⁴C-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 leku zdrowym ochotnikom, okres półtrwania (t_{1/2}) wynosił około 18 godzin, co wskazywałoby, że podawanie leku raz na dobę jest właściwe. Po podaniu doustnym imatynibu obserwowano liniowe proporcjonalne do dawki zwiększenie średnich wartości AUC zgodnie ze wzrastającymi dawkami leku w zakresie od 25 mg do 1000 mg. Nie odnotowano zmian farmakokinetyki imatynibu po wielokrotnym podawaniu, a kumulacja leku w organizmie była 1,5–2,5-krotnie większa w stanie równowagi, kiedy lek podawano raz na dobę.

Farmakokinetyka populacyjna

W oparciu o analizę farmakokinetyki w populacji pacjentów z CML stwierdzono, że wiek pacjentów miał niewielki wpływ na objętość dystrybucji (12% zwiększenie u pacjentów > 65 lat). Zmiana ta nie ma znaczenia klinicznego. Wpływ masy ciała na klirens imatynibu jest następujący: u pacjentów o masie ciała 50 kg, średni klirens będzie wynosił 8,5 l/h, podczas gdy u pacjentów o masie ciała 100 kg - klirens zwiększy się do 11,8 l/h.

Uważa się, że zmiany te nie wymagają dostosowania dawkowania w zależności od masy ciała pacjenta. Płeć pacjentów nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne imatynibu.

Farmakokinetyka u dzieci

Tak jak u dorosłych pacjentów, imatynib był szybko wchłaniany po podaniu doustnym dzieciom i młodzieży biorącym udział zarówno w badaniu I jak i II fazy. Dawki w zakresie od 260 do 340 mg/m² pc. spowodowały taką samą ekspozycję jak odpowiednio dawki 400 mg i 600 mg u dorosłych pacjentów. Porównanie AUC(0-24) w 8. i 1. dniu podawania dawki 340 mg/m² pc. wykazało 1,7-krotną kumulację po wielokrotnym 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 zwiększa się wraz ze wzrostem powierzchni ciała (pc.). Po dokonaniu korekty względem pc. inne parametry demograficzne takie, jak wiek, masa ciała i wskaźnik masy ciała nie miały klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na imatynib. Analiza potwierdziła, że ekspozycja na imatynib u dzieci i młodzieży otrzymujących dawkę 260 mg/m² pc. raz na dobę (nie więcej niż 400 mg raz na dobę) lub 340 mg/m² pc. raz na dobę (nie więcej niż 600 mg raz na dobę) była podobna do ekspozycji u pacjentów dorosłych, którzy otrzymywali imatynib w dawce 400 mg lub 600 mg raz na dobę.

Zaburzenia czynności narządów

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

Mimo, iż wyniki analizy farmakokinetycznej wykazały istnienie znacznych różnic międzypersonalnych, 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 brodawek nerkowych i pęcherza moczowego, bez zmian wskaźników w surowicy i moczu. W czasie długotrwałego podawania imatynibu stwierdzono zwiększenie częstości zakażeń oportunistycznych.

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

Imatynib nie miał działania genotoksycznego w badaniach *in vitro* z zastosowaniem komórek bakterii (test Ames), w badaniu *in vitro* z zastosowaniem komórek ssaków (chłoniaka mysiego) i *in vivo* w mikrojąderkowym 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 poimplantacyjnych utrat płodów i zmniejszenie liczby żywych płodów. Nie stwierdzono takiego działania po podaniu dawek ≤ 20 mg/kg.

W badaniu przed- i pourodzeniowego rozwoju u szczurów stwierdzono czerwoną wydzielinę z pochwy w 14. lub 15. dniu ciąży, w grupie otrzymującej doustnie dawkę 45 mg/kg mc./dobę. Po podaniu tej samej dawki liczba urodzonych martwych młodych oraz tych, które padły między 0. 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 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 oddzielenia napletka, po około 0,3 do 2-krotności przeciętnej ekspozycji u dzieci i młodzieży po podaniu największej zalecanej dawki 340 mg/m² pc. Ponadto u młodych

zwierząt (w fazie usamodzielniania się) obserwowano śmiertelność po około 2-krotności przeciętnej ekspozycji u dzieci i młodzieży 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 objawów 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.

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

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze:

Magnezu stearynian

Oślonka kapsułki:

Żelaza tlenek czarny (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelatyna

Tusz:

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E172)

Glikol propylenowy

Wodorotlenek amonu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku

Opakowania zawierają 10, 20, 30, 60, 90, 100, 120 lub 180 kapsułek, 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1, 120 x 1 lub 180 x 1 kapsułek (szpitalna dawka jednostkowa).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synthon B.V.

Microweg 22

6545CM Nijmegen

Holandia

8 NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22804

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 17 Październik 2013

10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

10 Maj 2016