

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imatynib BioOrganics, 100 mg, tabletki powlekane
Imatynib BioOrganics, 400 mg, tabletki powlekane

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna tabletki powlekana zawiera 100 mg imatynibu (w postaci imatynibu mezylanu).

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana.

Tabletka 100 mg: brązowe, okrągłe (9 mm), obustronnie wypukłe tabletki, z rowkiem dzielącym po jednej stronie i wytłoczonym napisem „I9AB 100” po drugiej stronie.

Tabletka 400 mg: brązowe, podłużne (10 x 18 mm), obustronnie wypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „I9AB 400” po jednej stronie.

<100 mg>

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy 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 Ph + CML w przebiegu przełomu blastycznego.
- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w skojarzeniu z chemioterapią.
- dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL w monoterapii.
- dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (ang. myelodysplastic/myeloproliferate – MDS/MPD) związanymi z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptor - PDGFR).
- dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (ang. Hypereosinophilic Syndrome - HES) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (ang. Chronic Eosinophilic Leukemia - CEL) z rearanżacją FIP1L1-PDGFR α .

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

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

U pacjentów dorosłych i dzieci skuteczność imatynibu jest oparta na ogólnym odsetku odpowiedzi hematologicznych i cytogenetycznych oraz na czasie przeżycia bez 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 BioOrganics u pacjentów z MDS/MPD związanymi z rearanżacją genu PDGFR jest bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Brak kontrolowanych badań klinicznych wykazujących korzyść kliniczną lub 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.

Dla dawek 400 mg i większych (patrz zalecane dawkowanie poniżej) jest dostępna (niepodzielna) tabletką 400 mg.

W przypadku dawek innych niż 400 mg i 800 mg (patrz zalecenia dotyczące dawkowania poniżej), dostępna jest tabletką 100 mg.

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, którzy nie są zdolni połknąć tabletek powlekanych, można zawiesić tabletki w szklance wody mineralnej lub soku jabłkowego. Potrzebną ilość tabletek należy umieścić w odpowiedniej ilości napoju (w około 50 ml – tabletkę 100 mg i w około 200 ml – tabletkę 400 mg) i mieszać łyżeczką. Zawiesina powinna być podana natychmiast po całkowitym rozpadzie tabletki (tabletek).

Dawkowanie w CML u dorosłych pacjentów w przebiegu przełomu blastycznego

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Imatynib BioOrganics 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 BioOrganics było kontynuowane do czasu progresji choroby. Nie badano wpływu zaprzestania leczenia po osiągnięciu pełnej odpowiedzi cytogenetycznej.

U pacjentów z przełomem blastycznym można rozważyć zwiększenie dawki z 600 mg do maksymalnie 800 mg (podawanej jako 400 mg dwa razy na dobę), o ile nie występują ciężkie działania niepożądane na lek ani ciężka niezwiązana z białaczką neutropenia lub małopłytkowość, w następujących okolicznościach: 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 poniżej 2 lat.

U dzieci, u których nie występują poważne działania niepożądane oraz poważna neutropenia lub trombocytopenia nie spowodowane białaczką, można rozważyć zwiększenie dawki z $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ pc do $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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 BioOrganics to $600 \text{ mg}/\text{dobę}$ 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 BioOrganics 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 BioOrganics może różnić się w zależności od wybranego programu leczenia, jednak na ogół dłuższa ekspozycja na Imatynib BioOrganics dawała lepsze wyniki.

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

Dawkowanie w Ph+ ALL u dzieci

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

Dawkowanie w MDS/MPD

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatynib BioOrganics to $400 \text{ mg}/\text{dobę}$ u dorosłych pacjentów z MDS/MPD.

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

Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane

Pozahematologiczne działania niepożądane

W przypadku wystąpienia poważnych, pozahematologicznych działań niepożądanych należy przerwać leczenie produktem leczniczym Imatynib BioOrganics 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 Imatynib BioOrganics 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 BioOrganics 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	1. Przerwać podawanie produktu Imatynib BioOrganics aż do chwili, gdy ANC > 1,5 x 10 ⁹ /l, a płytki krwi > 75 x 10 ⁹ /l. 2. Ponownie rozpocząć leczenie produktem Imatynib BioOrganics w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego).
-----------------------------------	--	--

<p>MDS/MPD (dawka początkowa 400 mg) HES/CEL (po dawce 400 mg)</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 BioOrganics do czasu, gdy ANC > 1,5 x 10⁹/l i płytki krwi > 75 x 10⁹/l. 2. Ponownie rozpocząć leczenie produktem Imatynib BioOrganics 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 BioOrganics 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 BioOrganics do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l i płytki krwi ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Ponownie rozpocząć leczenie produktem Imatynib BioOrganics 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 BioOrganics w dawce zmniejszonej do 260 mg/m² pc.
<p>CML blastycznego i Ph+ ALL (dawka początkowa 600 mg)</p>	<p>^a ANC < 0,5 x 10⁹/l i (lub) płytki krwi < 50 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 BioOrganics 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 BioOrganics do czasu, gdy ANC ≥ 1 x 10⁹/l i płytki krwi ≥ 20 x 10⁹/l. Następnie, należy ponownie podjąć leczenie podając dawkę 300 mg.

CML w fazie akceleracji i przełomu blastycznego u dzieci i młodzieży (dawka początkowa 340 mg/m ² pc.)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l i (lub) płytki krwi < 50 x 10 ⁹ /l	<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 BioOrganics 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 BioOrganics 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 i (lub) płytki krwi < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Przerwać leczenie produktem Imatynib BioOrganics do czasu, gdy ANC > 1,5 x 10⁹/l i płytki krwi > 75 x 10⁹/l. 2. Wznówić leczenie produktem Imatynib BioOrganics 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 BioOrganics w dawce zmniejszonej do 400 mg.
ANC (ang. Absolute Neutrophil Count) = bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych występujące po co najmniej 1 miesiącu leczenia		

Szczególne populacje pacjentów

Stosowanie u dzieci i młodzieży: Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci z CML poniżej 2 lat 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	Próby czynnościowe wątroby
Łagodne	Bilirubina całkowita: =1,5 GGN AspAT: > GGN (może być w normie lub < GGN, jeśli bilirubina
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 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 BioOrganics równocześnie z innymi produktami leczniczymi istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji. Należy zachować ostrożność podczas stosowania imatynibu z ketokonazolem lub innymi silnymi inhibitorami CYP3A4, substratami CYP3A4 o wąskim oknie terapeutycznym (np. cyklosporyna lub pimozyd) lub substratami CYP2C9 o wąskim oknie terapeutycznym (np. warfaryna i inne pochodne 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 BioOrganics, 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 BioOrganics, 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 BioOrganics zachodzi głównie w wątrobie, a tylko 13% jest wydalane przez nerki. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi) należy szczegółowo 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 BioOrganics występowało znacznego stopnia zatrzymanie płynów (wysięk opłucnowy, obrzęki, obrzęk płuc, wodobrzusze, powierzchowny obrzęk). 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 (HES) i zajęciem serca w pojedynczych przypadkach powiązано wstrząs kardiogeny/zaburzenia czynności lewej komory z 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 wysokim stężeniem eozynofiliów. Dlatego u pacjentów z HES/CEL oraz u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi związanymi z wysokim stężeniem eozynofiliów, 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) 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 Imatynib BioOrganics, zaleca się skorygowanie klinicznie istotnego odwodnienia oraz leczenie zmniejszające podwyższone stężenie kwasu moczowego (patrz punkt 4.8).

Badania laboratoryjne

U pacjentów przyjmujących produkt Imatynib BioOrganics należy regularnie wykonywać pełne badanie krwi. Leczenie produktem leczniczym Imatynib BioOrganics pacjentów chorych na CML może być związane z wystąpieniem neutropenii lub trombocytopenii. Jednakże pojawienie się obniżonej 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 BioOrganics lub zmniejszyć dawkę leku, zgodnie z zaleceniami określonymi w punkcie 4.2.

U pacjentów otrzymujących produkt Imatynib BioOrganics 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 alfa kwaśniej 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. ketokonazol, itraconazol, 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 BioOrganics 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 BioOrganics potencjalnie zwiększając ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Uprzednie wielokrotne podawanie ryfampicyny w dawce 600 mg, a

następnie podanie jednej dawki produktu leczniczego Imatynib BioOrganics w ilości 400 mg spowodowało zmniejszenie C_{max} i $AUC_{(0-\infty)}$ odpowiednio o co najmniej 54% i 74%, w stosunku do wartości uzyskanych bez uprzedniego podawania ryfampicyny. Podobne wyniki obserwowano u pacjentów z glejakami złośliwymi leczonych produktem leczniczym Imatynib BioOrganics podczas przyjmowania leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy (EIAED), takich jak karbamazepina, okskarbazepina i fenytoina. Pole pod krzywą zależności stężenia imatynibu w osoczu od czasu zmniejszyło się o 73% w porównaniu z 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 BioOrganics

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 BioOrganics z substratami CYP3A4 o wąskim zakresie dawek terapeutycznych (np. cyklosporyna lub pimozyd). Imatynib BioOrganics może zwiększać stężenie innych leków metabolizowanych przez CYP3A4 (np. triazolobenzodiazepin, blokerów kanału wapniowego z grupy dihydropirydyny, pewnych inhibitorów reduktazy HMG-CoA tj. statyn, i innych).

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

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie duże dawki produktu leczniczego Imatynib BioOrganics 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 BioOrganics (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 BioOrganics 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 BioOrganics 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 BioOrganics nie stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli produkt Imatynib BioOrganics jest stosowany u kobiety ciężarnej, pacjentka musi być poinformowana o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Informacje dotyczące przenikania imatynibu do mleka matki są ograniczone. Badania z udziałem dwóch kobiet karmiących wykazały, że zarówno imatynib, jak i jego czynny metabolit mogą przenikać do mleka matki. 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 dzienne 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 BioOrganics, dotyczących wpływu na płodność i gametogenezę nie przeprowadzono. Pacjenci zwracający uwagę na swoją płodność, powinni skonsultować się z lekarzem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

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 z przewlekłą białaczką szpikową (CML) przerwanie leczenia ze względu na wystąpienie działań niepożądanych leku odnotowano u 2,4% pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą, u 4% pacjentów w późnym okresie fazy przewlekłej, u których terapia interferonem okazała się nieskuteczna, u 4% pacjentów w fazie akceleracji choroby po niepowodzeniu terapii interferonem oraz u 5% pacjentów z przelomem 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 Imatynib BioOrganics 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 Imatynib BioOrganics.

Po podaniu imatynibu w skojarzeniu z chemioterapią w dużych dawkach u pacjentów z Ph+ ALL obserwowano przemijające działanie uszkadzające wątrobę w postaci podwyższonej aktywności aminotransferaz i hiperbilirubinemii.

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 BioOrganics oraz podaniu diuretyków i innych środków pomocniczych. Jednak niektóre z wyżej wymienionych działań niepożądanych mogą być poważne, lub stanowić bezpośrednie zagrożenie dla życia - opisano kilka przypadków zgonów pacjentów w przełomie blastycznym, spowodowanych wysiękiem opłucnowym, zastoinową niewydolnością serca i niewydolnością nerek. W badaniach klinicznych u pacjentów pediatrycznych nie stwierdzono szczególnych działań niepożądanych.

Objawy niepożądane

Poniżej podano wykaz objawów niepożądanych, które występowały częściej niż w pojedynczych przypadkach. Objawy te przedstawiono wg klasyfikacji układów narządowych 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 <i>Herpes zoster</i> , <i>Herpes simplex</i> , zapalenie nosogardła, zapalenie płuc ¹ , zapalenie zatok, zapalenie tkanki łącznej, zapalenia górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenia układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica

<i>Rzadko:</i>	Zakażenia grzybicze
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
<i>Rzadko:</i>	Zespół rozpadu guza
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Bardzo często:</i>	Neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość
<i>Często:</i>	Pancytopenia, 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, hiperurikemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, hiponatremia
<i>Rzadko:</i>	Hiperkaliemia, hipomagnezemia
Zaburzenia psychiczne	
<i>Często:</i>	Bezsenność
<i>Niezbyt często:</i>	Depresja, osłabienie popędu płciowego, lęk
<i>Rzadko:</i>	Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Bardzo często:</i>	Ból głowy ²
<i>Często:</i>	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica
<i>Niezbyt często:</i>	Migrena, senność, omdlenia, neuropatia obwodowa, zaburzenia pamięci, rwa kulszowa, zespół niespokojnych nóg, drżenie, krwotok mózgowy
<i>Rzadko:</i>	Zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego, drgawki, zapalenie nerwu
Zaburzenia oka	
<i>Często:</i>	Obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówek, suchość oka, nieostre widzenie
<i>Niezbyt często:</i>	Podrażnienie oka, ból oka, obrzęk oczodołu, krwotok twardówkowy, krwotok z siatkówki, zapalenie powiek, obrzęk
<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>	Kołatania, częstoskurcz, zastoinowa niewydolność serca ³ , obrzęk płuc
<i>Rzadko:</i>	Niemiarowość, migotanie przedsionków, zatrzymanie serca, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy
Zaburzenia naczyniowe⁴	
<i>Często:</i>	Zaczerwienie twarzy, krwotok
<i>Niezbyt często:</i>	Nadciśnienie, krwiak, krwiak 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 ⁵ , ból gardła i krtani, zapalenie gardła
<i>Rzadko:</i>	Ból związany z zapaleniem opłucnej, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, krwotok płucny
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Bardzo często:</i>	Nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha ⁶

<i>Często:</i>	Wzdęcia, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, zapalenie żołądka
<i>Niezbyt często:</i>	Zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego ⁷ , odbijanie się, smołowate stolce, zapalenie przełyku, wodobrzusze, wrzód żołądka, krwawe wymioty, zapalenie warg, dysfagia, zapalenie trzustki
<i>Rzadko:</i>	Zapalenie okrężnicy, niedrożność jelita, stan zapalny jelita grubego
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 ⁸ , martwica wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Bardzo często:</i>	Obrzęk okołoooczdolowy, zapalenie skóry/wypryski/wysypka
<i>Często:</i>	Świąd, obrzęk twarzy, sucha skóra, rumień, łysienie, poty nocne, reakcja nadwrażliwości na światło
<i>Niezbyt często:</i>	Wysypka krostkowa, siniaki, nasilone pocenie, pokrzywka, wylew krwawy podskórny, wzmożona tendencja do występowania siniaków, skąpe owłosienie, odbarwienie skóry, złuszczenie zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zapalenie mieszków włosowych, wybroczyny, łuszczyca, plamica, nadmierna
<i>Rzadko:</i>	Ostra dermatoza z gorączką i neutrofilią (zespół Sweeta), przebarwienia paznokci, obrzęk naczyńioruchowy, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, leukoklastyczne zapalenie naczyń, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP - acute generalised exanthematous)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<i>Bardzo często:</i>	Skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni, bóle stawów i bóle kości ⁹
<i>Często:</i>	Obrzęk stawów
<i>Niezbyt często:</i>	Szttywność stawów i mięśni
<i>Rzadko:</i>	Oslabienie mięśni, zapalenie stawów, rabdomioliza/miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Niezbyt często:</i>	Ból nerki, krwimocz, ostra niewydolność nerek, częste oddawanie moczu
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
<i>Niezbyt często:</i>	Ginekomasia, zaburzenia erekcji, krwotok miesięczkowy, nieregularna menstruacja, zaburzenia seksualne, ból brodawek sutkowych, powiększenie piersi, obrzęk moszny
<i>Rzadko:</i>	Krwotoczne ciało żółte/krwotoczna torbiel jajnika
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Bardzo często:</i>	Zatrzymanie płynów i obrzęk, uczucie zmęczenia
<i>Często:</i>	Oslabienie, gorączka, obrzęk tkanki podskórnej, dreszcze,
<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
<i>Rzadko:</i>	Zwiększenie aktywności amylazy we krwi

- 1 Zapalenie płuc zgłaszano najczęściej u pacjentów z CML po transformacji oraz u pacjentów z GIST.
- 2 Ból głowy występował najczęściej u pacjentów z GIST.
- 3 W analizie pacjento-lat, zdarzenia niepożądane ze strony serca, w tym zastoinowa niewydolność serca były częściej obserwowane u pacjentów z CML po transformacji niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej.
- 4 Zaczerwienienia twarzy występowały najczęściej u pacjentów z GIST, a krwawienie (krwiak, krwotok) było najczęściej obserwowane u pacjentów z GIST oraz u pacjentów z CML po transformacji (CML-AP i CML-BC).
- 5 Wysięk opłucnowy zgłaszano częściej u pacjentów z GIST oraz u pacjentów z CML po transformacji (CML-AP i CML-BC) niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej.
- 6+7 Ból brzucha i krwotok z przewodu pokarmowego były najczęściej obserwowane u pacjentów z GIST.
- 8 Zgłoszono kilka przypadków niewydolności wątroby i martwicy wątroby zakończonych zgonem.
- 9 Bóle mięśniowo-szkieletowe i związane z nimi działania niepożądane występowały częściej u pacjentów z CML w porównaniu z pacjentami z GIST.

Poniżej wymieniono różne działania niepożądane, zgłaszane w związku ze stosowaniem produktu leczniczego Imatynib BioOrganics w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Należą do nich pojedyncze doniesienia spontaniczne, jak również poważne 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 szklistego
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
<i>Częstość nieznana:</i>	<i>Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	

Częstość nieznana:	Jałowa martwica głowy kości udowej/martwica głowy kości
Częstość nieznana:	Opóźnienie wzrostu u dzieci

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

Odchylenia od normy 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 BioOrganics ≥ 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 BioOrganics. 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 znaczne 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 zgonami, między innymi przypadek śmierci pacjenta po zażyciu dużej dawki paracetamolu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za:

Departament Monitorowania Niepożądanych
Działań Produktów Leczniczych Urzędu
Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów
Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C
PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z dawkami większymi niż zalecana dawka lecznicza jest ograniczone. Pojedyncze przypadki przedawkowania produktu leczniczego Imatynib BioOrganics 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 kreatyny, zwiększenie stężenia bilirubiny, ból żołądkowo-jelitowy.

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

8 do 10 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 wspomagające.

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.

Rezultat działania farmakodynamicznego

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

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 BioOrganics jest oceniana na podstawie stopnia całkowitej odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Brak kontrolowanych badań klinicznych wykazujących takie korzyści kliniczne, jak zmniejszenie objawów związanych z chorobą lub zwiększone przeżycie.

Przeprowadzono duże, międzynarodowe, otwarte, niekontrolowane badanie II fazy z udziałem pacjentów z CML z obecnością chromosomu Philadelphia (Ph+) w fazie choroby odpowiadającej przełomowi blastycznemu. Ponadto dzieci otrzymywały leczenie w dwóch badaniach I fazy (z udziałem pacjentów z CML lub z ostrą białaczką Ph+), jak też w jednym badaniu II fazy.

W badaniu klinicznym 38% pacjentów było w wieku ≥ 60 lat, a 12% pacjentów było w wieku ≥ 70 lat.

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

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

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

Table 3 Odpowiedź na leczenie u dorosłych pacjentów z CML

	Badanie 0102 Dane po 38 miesiącach Mieloidalny przełom blastyczny ($n=260$)
--	--

	% pacjentów (CI _{95%})
Odpowiedź hematologiczna ¹	31% (25,2-36,8)
Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR)	8%
Brak objawów białaczki (NEL)	5%
Powrót do fazy przewlekłej (RTC)	18%
Większa odpowiedź cytogenetyczna ²	15% (11,2-20,4)
Całkowita	7%
(Potwierdzona ³) [95% CI]	(2%) [0,6-4,4]
Częściowa	8%
<p>¹ Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie odpowiedzi powinny być potwierdzone po ≥ 4 tygodniach): CHR (ang. Complete Haematological Response): [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 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.</p> <p>² Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej: Większa odpowiedź cytogenetyczna zawiera połączone wskaźniki odpowiedzi całkowitej i częściowej: odpowiedź całkowita (0% metafaz Ph+), odpowiedź częściowa (1–35%).</p> <p>³ Całkowita odpowiedź cytogenetyczna potwierdzona drugim badaniem cytogenetycznym szpiku wykonanym co najmniej jeden miesiąc po badaniu wstępnym.</p>	

Dzieci i młodzież: 26 pacjentów w wieku < 18 lat z fazą przewlekłą CML (n=11) lub z CML w przełomie blastycznym lub z Ph+ ostrymi białaczkami (n=15) brało udział w badaniu I fazy dotyczącym ustalenia dawki. Pacjenci ci byli uprzednio bardzo intensywnie leczeni: 46% transplantacją szpiku (BMT), a 73% programami chemioterapii wielolekowej. Pacjenci byli leczeni produktem leczniczym Imatynib BioOrganics 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 wynosił 77%.

51 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną i nieleczoną CML w fazie przewlekłej zostało włączonych do otwartego, wielośrodowego, jednoramiennego badania II fazy. Pacjenci byli leczeni produktem leczniczym Imatynib BioOrganics w dawce 340 mg/m² pc./dobę bez przerw przy braku toksyczności zależnej od dawki. Leczenie produktem leczniczym Imatynib BioOrganics 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 BioOrganics 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).

Table 4 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 ²	MTX 500 mg/m ² iv. (24 h), dni 1, 15; 6-MP 25 mg/m doustnie, dzień 1-20
Konsolidacja leczenia II, IV ²	Ara-C 75 mg/m ² iv. (1 h), dni 1-5; VM26 60 mg/m iv. (1 h), dni 1-5

Badanie AAU02	
Leczenie indukcyjne (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicyna 30 mg/m ² iv., dni 1-3, 15-16; VCR 2 mg całkowita dawka iv., dni 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² iv., dni 1, 8; Prednizon 60 mg/m ² doustnie, dni 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² doustnie, dni 1-28; MTX 15 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22; Metylprednizolon 40 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22
Konsolidacja leczenia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h iv.(3 h), dni 1-4; Mitoksantron 10 mg/m ² iv. dni 3-5; MTX 15 mg dooponowo, dzień 1; Metylprednizolon 40 mg dooponowo, dzień 1

Badanie ADE04	
Faza wstępna	DEX 10 mg/m ² doustnie dni 1-5; CP 200 mg/m ² iv., dni 3-5; MTX 15 mg dooponowo, dzień 1
Leczenie indukcyjne I	DEX 10 mg/m ² doustnie, dni 1-5; VCR 2 mg iv., dni 6, 13, 20; Daunorubicyna 45 mg/m ² iv., dni 6-7, 13-14
Leczenie indukcyjne II	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 CP 1 g/m ² iv. (1 h), dni 26, 46;
Konsolidacja leczenia	DEX 10 mg/m ² doustnie, dni 1-5; Windezyina 3 mg/m ² i.v., dzień 1; MTX 1,5 g/m ² iv. (24 h), dzień 1; Etopozyd 250 mg/m ² iv. (1 h) dni 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² iv. (3 h, q 12 h), dzień 5

Badanie AJP01	
Leczenie indukcyjne	CP 1,2 g/m ² iv. (3 h), dzień 1; daunorubicyna 60 mg/m ² iv. (1 h), dni 1-3; winkrystyna 1,3 mg/m ² iv., dni 1, 8, 15, 21; 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

Study 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 ₂ 200 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

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

Table 5 Schemat chemioterapii stosowany w skojarzeniu z imatynibem w badaniu I2301

Konsolidacja blok 1 (3 tygodnie)	VP-16 (100 mg/m ² pc./dobę, iv.): dni 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m ² pc./dobę, iv.): dni 1-5 MESNA (360 mg/m ² pc./dawka co 3 godz., x 8 dawek/dobę, iv.): dni 1-5 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 6-15 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru IT Metotreksat (dostosowany do wieku): TYLKO dzień 1 Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 8, 15
Konsolidacja blok 2 (3 tygodnie)	Metotreksat (5 g/m ² pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dzień 1 Leukoworyna (75 mg/m ² pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m ² pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek)iii: Dni 2 i 3 Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 1 ARA-C (3 g/m ² pc./dawkę co 12 godz. x 4, iv.): dni 2 i 3 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 4-13 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru
Reindukcja blok 1 (3 tygodnie)	VCR (1,5 mg/m ² pc./dobę, iv.): dni 1, 8 i 15 DAUN (45 mg/m ² pc./dobę w bolusie, iv.): dni 1 i 2 CPM (250 mg/m ² pc./dawkę co 12 godz. x 4 dawki, iv.): dni 3 i 4 PEG-ASP (2500 j.m./m ² pc., im.): dzień 4 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 5-14 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 15 DEX (6 mg/m ² pc./dobę, po.): dni 1-7 i 15-21

Intensyfikacja blok 1 (9 tygodni)	Metotreksat (5 g/m ² pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dni 1 i 15 Leukoworyna (75 mg/m ² pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m ² pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek)iii: Dni 2, 3, 16 i 17 Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 22 VP-16 (100 mg/m ² pc./dobę, iv.): dni 22-26 CPM (300 mg/m ² pc./dobę, iv.): dni 22-26 MESNA (150 mg/m ² pc./dobę, iv.): dni 22-26 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 27-36 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru ARA-C (3 g/m ² pc., co 12 godz., iv.): dni 43, 44 L-ASP (6000 j.m./m ² pc., im.): dzień 44
Reindukcja blok 2 (3 tygodnie)	VCR (1,5 mg/m ² pc./dobę, iv.): dni 1, 8 i 15 DAUN (45 mg/m ² pc./dobę w bolusie, iv.): dni 1 i 2 CPM (250 mg/m ² pc./dawkę co 12 godz. x 4 dawki, iv.): Dni 3 i 4 PEG-ASP (2500 j.m./m ² pc., im.): dzień 4 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 5-14 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 15 DEX (6 mg/m ² pc./dobę, po.): dni 1-7 i 15-21
Intensyfikacja blok 2 (9 tygodni)	Metotreksat (5 g/m ² pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dni 1 i 15 Leukoworyna (75 mg/m ² pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m ² pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek) iii: dni 2, 3, 16 i 17 Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 22 VP-16 (100 mg/m ² pc./dobę, iv.): dni 22-26 CPM (300 mg/m ² pc./dobę, iv.): dni 22-26 MESNA (150 mg/m ² pc./dobę, iv.): dni 22-26 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 27-36 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru ARA-C (3 g/m ² pc., co 12 godz., iv.): dni 43, 44 L-ASP (6000 j.m./m ² pc., im.): dzień 44
Leczenie podtrzymujące (cykle 8-tygodniowe) Cykle 1-4	Metotreksat (5 g/m ² pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dzień 1 Leukoworyna (75 mg/m ² pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m ² pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek)iii: dni 2 i 3 Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1, 29 VCR (1,5 mg/m ² pc., iv.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² pc./dobę po.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² pc./dobę, po.): dni 8-28 Metotreksat (20 mg/m ² pc./tydzień, po.): dni 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² pc., iv.): dni 29-33 CPM (300 mg/m ² pc., iv.): dni 29-33 MESNA IV dni 29-33 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 34-43
Leczenie podtrzymujące (cykle 8-tygodniowe) Cykl 5	Napromienianie czaszki (Tylko blok 5) 12 Gy w 8 frakcjach u wszystkich pacjentów zaklasyfikowanych jako pozostających w stanie CNS1 i CNS2 w chwili rozpoznania 18 Gy w 10 frakcjach u pacjentów zaklasyfikowanych, jako pozostających w stanie CNS3 w chwili rozpoznania VCR (1,5 mg/m ² pc./dobę, iv.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² pc./dobę, po.): days 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /day, po.): dni 11-56 (wstrzymanie 6-MP podczas 6-10 dni napromieniania czaszki poczynając od dnia 1 Cyklu 5. Rozpoczęcie podawania 6-MP 1-szego dnia po zakończeniu naświetlania głowy.) Metotreksat (20 mg/m ² pc./tydzień, po.): dni 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

Leczenie podtrzymujące (cykle 8-tygodniowe) Cykle 6-12	VCR (1,5 mg/m ² pc./dobę, iv.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² pc./dobę, po.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² pc./dobę, po.): dni 1-56 Metotreksat (20 mg/m ² pc./tydzień, po.): dni 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
---	---

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

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

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

Badania kliniczne w MDS/MPD

Doświadczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Imatynib BioOrganics 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 wielośrodkowe badanie fazy II (badanie B2225) testujące Imatynib BioOrganics 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 BioOrganics 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 BioOrganics 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 BioOrganics 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 BioOrganics pacjentom bez translokacji genów zazwyczaj nie daje poprawy.

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

Badania kliniczne w HES/CEL

Przeprowadzono jedno otwarte, wielośrodkowe badanie kliniczne II fazy (badanie B2225), testujące Imatynib BioOrganics w różnych populacjach pacjentów cierpiących na zagrażające życiu choroby związane z kinazą białkowo-tyrozynową Abl, Kit lub PDGFR. W badaniu tym 14 pacjentów z HES/CEL otrzymywało Imatynib BioOrganics 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 BioOrganics w dawce od 75 do 800 mg na dobę. Anomalie cytogenetyczne oceniano u 117 ze wszystkich 176 pacjentów. U 61 z tych 117 pacjentów zidentyfikowano kinazę fuzyjną FIP1L1-PDGFR α . W trzech innych publikacjach opisano dodatkowo czterech pacjentów z HES i dodatnim wynikiem na obecność kinazy fuzyjnej FIP1L1-PDGFR α . U wszystkich 65 pacjentów z obecnością kinazy fuzyjnej FIP1L1-PDGFR α uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną utrzymującą się przez wiele miesięcy (zakres od 1+ do 44+ miesięcy do czasu publikacji). Jak donoszono w ostatnio opublikowanej pracy, 21 ze wspomnianych 65 pacjentów również uzyskało całkowitą remisję molekularną, przy medianie czasu trwania obserwacji wynoszącej 28 miesięcy (zakres 13-67 miesięcy). Wiek tych pacjentów wahał się od 25 do 72 lat. Ponadto, w kartach obserwacji klinicznej badacze donosili o poprawie w zakresie objawów i innych zaburzeń funkcji narządów. Poprawa dotyczyła serca, układu nerwowego, skóry/tkanki podskórnej, układu oddechowego/klatki piersiowej/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 BioOrganics 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 miesięcy, maksymalnie 24,3 miesiące. Kolejnych 6 pacjentów z DFSP leczonych produktem leczniczym Imatynib BioOrganics, 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 BioOrganics 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 BioOrganics.

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 BioOrganics

Właściwości farmakokinetyczne produktu leczniczego Imatynib BioOrganics 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 równowagi.

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Imatynib i jego N-demetylowy metabolit 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, allopurinol, amfoterycyna, cytarabina, erytromycyna, flukonazol, hydroksymocznik, norfloksacyna, penicylina V) tylko erytromycyna (IC₅₀=50 μmol/l) i flukonazol (IC₅₀=118 μmol/l) hamowały metabolizm imatynibu w stopniu, który może mieć kliniczne znaczenie.

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

K_i jest dużo większa niż oczekiwane stężenie imatynibu w osoczu pacjentów i dlatego nie należy spodziewać się interakcji po równoczesnym podaniu 5-fluorouracylu lub paklitakselu z imatynibem.

Eliminacja

W oparciu o wykrywanie związku(ów) po doustnym podaniu znakowanego ¹⁴C-imatynibu stwierdzono, że około 81% dawki wykrywane jest w ciągu 7 dni w kale (68%) i moczu (13%). 25% dawki imatynibu jest wydane 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 liniowy proporcjonalny do dawki wzrost średnich wartości AUC zgodnie ze wzrastającymi dawkami leku w zakresie od 25 mg do 1 000 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 wzrasta wraz ze wzrostem powierzchni ciała (pc.). Po dokonaniu korekty względem pc. inne parametry demograficzne takie, jak wiek, masa ciała i wskaźnik masy ciała nie miały klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na imatynib. Analiza potwierdziła, że ekspozycja na imatynib u dzieci i młodzieży otrzymujących dawkę 260 mg/m² pc. raz na dobę (nie więcej niż 400 mg raz na dobę) lub 340 mg/m² pc. raz na dobę (nie więcej niż 600 mg raz na dobę) była podobna do ekspozycji u pacjentów dorosłych, którzy otrzymywali imatynib w dawce 400 mg lub 600 mg raz na dobę.

Zaburzenia czynności narządów

Imatynib i jego metabolity nie są w znaczącym stopniu wydane 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 wydany przez nerki, klirens wolnego leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest prawdopodobnie zbliżony do takiego, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Mimo, iż wyniki analizy farmakokinetycznej wykazały istnienie znacznych różnic międzysobniczych, 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 łagodnym do umiarkowanego. U szczurów i psów towarzyszyły im zmiany w szpiku.

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

U małp, którym podawano imatynib przez 2 tygodnie obserwowano uszkodzenie nerek z ogniskową mineralizacją, rozszerzeniem cewek nerkowych i zwyrodnieniem cewek nerkowych. U kilku 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 bakteryjnych (test Ames), w badaniu *in vitro* z zastosowaniem komórek ssaków (chłoniaka mysiego) i *in vivo* w mikrojądrowym teście u szczurów. Pozytywne efekty genotoksyczności uzyskano dla imatynibu w badaniu *in vitro* komórek ssaków (komórki jajnika chomików) wykrywającym działanie klastogenne (aberracje chromosomowe) w czasie aktywności metabolicznej. Dwa z produktów pośrednich procesu wytwarzania, obecnych w produkcie końcowym, 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 kojarzeniem, masa jąder i jądrzy oraz procent ruchliwych plemników były zmniejszone. Dawka ta jest zbliżona do maksymalnej zalecanej dawki klinicznej (800 mg/dobę) w przeliczeniu na powierzchnię ciała. Podobnego działania nie obserwowano w dawkach ≤ 20 mg/kg. Nieznaczne do umiarkowanego zmniejszenie spermatogenezy obserwowano u psów po podaniu dawek doustnych ≥ 30 mg/kg. Nie stwierdzono wpływu na przebieg kojarzenia i liczbę ciężarnych samic szczurów w grupie otrzymującej imatynib między 14. dniem przed kojarzeniem do 6. dnia potencjalnej ciąży. Po podaniu dawki 60 mg/kg u samic szczurów stwierdzono istotne zwiększenie poimplantacyjnych utrat

plodów 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 osiagających stadium odwiedzenia napletka była nieznacznie zmniejszona. Płodność w pokoleniu F₁ nie była zmieniona, ale zwiększyła się liczba resorpcji i zmniejszyła liczba żywych płodów po podaniu dawki 45 mg/kg mc./dobę. Dawka NOEL (brak działań) zarówno dla matek potomstwa jak i pokolenia F₁ wynosiła 15 mg/kg mc./dobę (jedna czwarta maksymalnej dawki stosowanej u ludzi czyli 800 mg).

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

W 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 nerek, 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

Rdzeń tabletki:

Krzemionka koloidalna bezwodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Krospowidon
Hypromeloza 5cP
Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Alkohol poliwinylowy
Makrogol 3350
Talk
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

<100 mg>

Blister PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.
Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

<400 mg>

Blister PVC/PE/PVDC/Aluminium w tekturowym pudełku.

100 mg: 20, 30, 60, 90, 100, 120 lub 180 tabletek powlekanych; szpitalna dawka jednostkowa 20 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1, 120 x 1 lub 180 x 1 tabletek powlekanych

400 mg: 10, 20, 30, 60 lub 90 tabletek powlekanych; szpitalna dawka jednostkowa 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 60 x 1 lub 90 x 1 tabletek powlekanych

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

BioOrganics BV
Microweg 22
6545CM Nijmegen
Holandia

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

Imatynib BioOrganics, 100 mg, tabletki powlekane: 21954

Imatynib BioOrganics, 400 mg, tabletki powlekane: 21955

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 czerwiec 2014

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

10 Maj 2016