

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imatynib Synthron, 100 mg, tabletki powlekane  
Imatynib Synthron, 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.

Nie oceniano wpływu produktu leczniczego Imatynib Synthron 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.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Imatynib Synthron 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 Synthron 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 ( $\text{mg}/\text{m}^2$  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.

#### Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane

*Pozahematologiczne działania niepożądane*

W przypadku wystąpienia poważnych, pozahematologicznych działań niepożądanych należy przerwać leczenie produktem leczniczym Imatynib Synthon 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 Synthon 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 Synthon 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/m<sup>2</sup> pc do 260 mg/m<sup>2</sup> 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:

|   |   |  |
|---|---|--|
| CML w fazie przewlekłej u dzieci i młodzieży (po dawce 340 mg/m <sup>2</sup> pc.) | ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i (lub) płytki krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l              | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przerwać leczenie produktem Imatynib Synthon do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l i płytki krwi ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Ponownie rozpocząć leczenie produktem Imatynib Synthon w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego).</li> <li>3. W przypadku ponownego zmniejszenia ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l i (lub) płytek krwi &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania produktu Imatynib Synthon w dawce zmniejszonej do 260 mg/m<sup>2</sup> pc.</li> </ol>   |
| blastycznego i Ph+ ALL (dawka początkowa 600 mg)                                  | <sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l i (lub) płytki krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest spowodowany białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja).</li> <li>2. Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę produktu Imatynib Synthon do 400 mg.</li> <li>3. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dawkę należy zmniejszyć do 300 mg.</li> <li>4. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 4 tygodni i nadal nie jest spowodowany białaczką, należy przerwać leczenie produktem Imatynib Synthon do czasu, gdy ANC ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l i płytki krwi ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l. Następnie, należy ponownie podjąć leczenie podając dawkę 300 mg.</li> </ol> |

|   |   |   |
|---|---|---|
| CML w fazie akceleracji i przełomu blastycznego u dzieci i młodzieży (dawka początkowa 340 mg/m <sup>2</sup> pc.)                         | <sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l i (lub) płytki krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest spowodowany białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja).</li> <li>2. Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę produktu Imatynib Synthron do 260 mg/m<sup>2</sup> pc.</li> <li>3. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dawkę należy zmniejszyć do 200 mg/m<sup>2</sup> pc.</li> <li>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 10<sup>9</sup>/l i płytki krwi ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l. Następnie, należy ponownie podjąć leczenie podając dawkę 200 mg/m<sup>2</sup> pc.</li> </ol> |
| ANC (ang. Absolute Neutrophil Count) = bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych a występujące po co najmniej 1 miesiącu leczenia |   |   |

#### Szczególne populacje pacjentów

*Stosowanie u dzieci i młodzieży:* Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci z CML poniżej 2 lat (patrz punkt 5.1).

*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<br>AspAT: > GGN (może być w normie lub < GGN, jeśli bilirubina |
| Umiarkowane          | Bilirubina całkowita: > 1,5–3,0 GGN<br>AspAT: dowolna wartość                                 |
| Ciężkie              | Bilirubina całkowita: > 3–10 GGN<br>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 Synthron 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 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 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 Synthron 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 Synthron, zaleca się skorygowanie klinicznie istotnego odwodnienia oraz leczenie zmniejszające podwyższone stężenie kwasu moczowego (patrz punkt 4.8).

#### Badania laboratoryjne

U pacjentów przyjmujących produkt Imatynib Synthron należy 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 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 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 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, itrakonazol, erytromycyna, klarytromycyna) mogą spowalniać metabolizm imatynibu i powodować zwiększenie jego stężenia. Obserwowano znacząco większe narażenie na imatynib (średnie wartości C<sub>max</sub> 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. Uprzednie wielokrotne podawanie ryfampicyny w dawce 600 mg, a

następnie podanie jednej dawki produktu leczniczego Imatynib Synthron w ilości 400 mg spowodowało zmniejszenie C<sub>max</sub> i AUC(0-∞) odpowiednio o co najmniej 54% i 74%, w stosunku do wartości uzyskanych bez uprzedniego podawania ryfampicyny. Podobne wyniki obserwowano u pacjentów z glejakami złośliwymi leczonych produktem leczniczym Imatynib Synthron 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 Synthron**

Imatynib powoduje zwiększenie średnich wartości C<sub>max</sub> 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). Imatynib Synthron 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).

Ponieważ warfaryna jest metabolizowana przez CYP2C9, pacjenci, którzy wymagają stosowania leków przeciwzakrzepowych powinni otrzymywać heparynę drobnocząsteczkową lub standardową.

*In vitro* Imatynib Synthron 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<sub>max</sub> 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 Synthron hamuje O-glukuronidację paracetamolu przy wartości Ki 58,5 mikromola/l. Tego zjawiska nie obserwowano *in vivo* po podaniu produktu leczniczego Imatynib Synthron 400 mg oraz paracetamolu w dawce 1000 mg. Większe dawki produktu leczniczego Imatynib Synthron i paracetamolu nie były badane.

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie duże dawki produktu leczniczego Imatynib Synthron 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 Synthron (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 Synthron 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 Synthron w połączeniu z innymi lekami wymaga szczególnej ostrożności.



## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### 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 Synthron nie stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli produkt Imatynib Synthron jest stosowany u kobiety ciężarnej, pacjentka musi być poinformowana o potencjalnym ryzyku dla płodu.

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

### 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 Synthron, 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 postęmem 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 przełomem blastycznym po niepowodzeniu terapii interferonem. W badaniach klinicznych dotyczących GIST leczenie przerwano u 4% pacjentów z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych z lekiem.

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 ( $\square$  10%) działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Imatynib Synthron 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 Synthron.

Po podaniu imatynibu w skojarzeniu z chemioterapią w dużych dawkach u pacjentów z Ph+ ALL obserwowano przemijające działanie uszkodzające 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 Synthron 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**

| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                                   |  |
|---|--|
| <i>Niezbyt często:</i>  | Zakażenia wirusem <i>Herpes zoster</i> , <i>Herpes simplex</i> , zapalenie nosogardła, zapalenie płuc <sup>1</sup> , zapalenie zatok, zapalenie tkanki łącznej, zapalenia górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenia układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica |
| <i>Rzadko:</i>  | Zakażenia grzybicze  |
| <b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b> |  |
| <i>Rzadko:</i>  | Zespół rozpadu guza  |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                                   |  |
| <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  |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            |  |
| <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  |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>  |  |
| <i>Często:</i>  | Bezsenna   |
| <i>Niezbyt często:</i>  | Depresja, osłabienie popędu płciowego, lęk   |
| <i>Rzadko:</i>  | Stan splątania   |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |  |
| <i>Bardzo często:</i>   | Ból głowy <sup>2</sup>   |
| <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  |
| <b>Zaburzenia oka</b>   |  |
| <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   |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     |  |
| <i>Niezbyt często:</i>  | Zawroty głowy, szum uszny, utrata słuchu   |
| <b>Zaburzenia serca</b>   |  |
| <i>Niezbyt często:</i>  | Kołatania, częstoskurcz, zastoinowa niewydolność serca <sup>3</sup> , obrzęk płuc  |
| <i>Rzadko:</i>  | Niemiarowość, migotanie przedsionków, zatrzymanie serca, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy                          |
| <b>Zaburzenia naczyniowe<sup>4</sup></b>                              |  |
| <i>Często:</i>  | Zaczerwienie twarzy, krwotok   |
| <i>Niezbyt często:</i>  | Nadciśnienie, krwaki, krwaki podtwardówkowy, zimne palce nóg i rąk, niedociśnienie, zespół Raynauda  |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |  |
| <i>Często:</i>  | Duszności, krwawienie z nosa, kaszel   |
| <i>Niezbyt często:</i>  | Wysięk opłucnowy <sup>5</sup> , ból gardła i krtani, zapalenie gardła  |
| <i>Rzadko:</i>  | Ból związany z zapaleniem opłucnej, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, krwotok płucny  |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |  |
| <i>Bardzo często:</i>   | Nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha <sup>6</sup>  |
| <i>Często:</i>  | Wzdęcia, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przłykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, zapalenie żołądka   |

|  |   |
|--|---|
| <i>Niezbyt często:</i>                                   | Zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego <sup>7</sup> , 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  |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>              |   |
| <i>Często:</i>   | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych  |
| <i>Niezbyt często:</i>                                   | Hiperbilirubinemia, zapalenie wątroby, żółtaczka  |
| <i>Rzadko:</i>   | Niewydolność wątroby <sup>8</sup> , martwica wątroby  |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |   |
| <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, wzmożona tendencja do występowania siniaków, skąpe owłosienie, odbarwienie skóry, złuszczające 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 naczynioruchowy, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, leukoklastyczne zapalenie naczyń, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP - acute generalised exanthematous) |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |   |
| <i>Bardzo często:</i>                                    | Skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni, bóle stawów i bóle kości <sup>9</sup>   |
| <i>Często:</i>   | Obrzęk stawów   |
| <i>Niezbyt często:</i>                                   | Sztynność stawów i mięśni   |
| <i>Rzadko:</i>   | Oslabienie mięśni, zapalenie stawów, rabdomioliza/miopatia  |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |   |
| <i>Niezbyt często:</i>                                   | Ból nerki, krwimocz, ostra niewydolność nerek, częste oddawanie moczu   |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>            |   |
| <i>Niezbyt często:</i>                                   | Ginekomastia, zaburzenia erekcji, krwotok miesięczkowy, nieregularna menstruacja, zaburzenia seksualne, ból brodawek sutkowych, powiększenie piersi, obrzęk moszny  |
| <i>Rzadko:</i>   | Krwotoczne ciało żółte/krwotoczna torbiel jajnika   |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |   |
| <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   |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                             |   |
| <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 Zaczernienia 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 Synthron 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**

|   |  |
|---|--|
| <b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b> |  |
| <i>Częstość nieznana:</i>   | Krwotok z guza/martwica guza   |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                                   |  |
| <i>Częstość nieznana:</i>   | Wstrząs anafilaktyczny   |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>  |  |
| <i>Częstość nieznana:</i>   | Obrzęk mózgu   |
| <b>Zaburzenia oka</b>   |  |
| <i>Częstość nieznana:</i>   | Krwotok do ciała szklanego   |
| <b>Zaburzenia serca</b>   |  |
| <i>Częstość nieznana:</i>   | Zapalenie osierdzia, tamponada serca   |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>  |  |
| <i>Częstość nieznana:</i>   | Zakrzepica/zator   |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>       |  |
| <i>Częstość nieznana:</i>   | Ostra niewydolność oddechowa <sup>1</sup> , śródmiąższowa choroba płuc         |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>   |  |
| <i>Częstość nieznana:</i>   | Niedrożność jelita, perforacja w obrębie układu pokarmowego, zapalenie uchyłka |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                                 |  |
| <i>Częstość nieznana:</i>   | Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa   |
| <i>Częstość nieznana:</i>   | Rogowacenie liszajowate, liszaj płaski   |
| <i>Częstość nieznana:</i>   | Martwica toksyczno-rozplywna naskórka  |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>                    |  |
| <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 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 Synthron  $\geq 750$  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.

W badaniu z udziałem pacjentów z nieoperacyjnymi i (lub) przerzutowymi GIST niedokrwistość 3. i 4. stopnia występowała odpowiednio u 5,4% i 0,7% pacjentów. Przynajmniej u części pacjentów mogło to być związane z krwawieniami z przewodu pokarmowego oraz krwawieniami wewnątrz guza. Neutropenię stopnia 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 7,5% i 2,7% pacjentów, a trombocytopenię stopnia 3. u 0,7% pacjentów. U żadnego pacjenta nie stwierdzono trombocytopenii 4. stopnia. Zmniejszenie liczby białych krwinek oraz granulocytów obojętnochłonnych występowało głównie w czasie pierwszych 6 tygodni leczenia. W ciągu dalszego leczenia wartości pozostawały na tym samym poziomie.

### *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. U pacjentów z GIST (badanie B2222) obserwowano podwyższenie aktywności AlAT (aminotransferazy alaninowej) stopnia 3 lub 4 u 6,8% pacjentów oraz podwyższenie aktywności AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) stopnia 3 lub 4 u 4,8% pacjentów. Podwyższenie stężenia bilirubiny nie przekraczało 3%.

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.

## **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 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.

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

#### 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. 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<sup>+</sup>) w fazie choroby odpowiadającej przełomowi blastycznemu. Ponadto dzieci otrzymały leczenie w dwóch badaniach I fazy (z udziałem pacjentów z CML lub z ostrą białaczką Ph<sup>+</sup>), jak też w jednym badaniu II fazy.



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

**Tabela 3      Odpowiedź na leczenie u dorosłych pacjentów z CML**

|   |  |
|---|--|
|   | Badanie 0102<br>Dane po 38 miesiącach<br>Mieloidalny<br>przełom<br>blastyczny<br>( $n=260$ ) |
|   | %<br>pacjentów<br>(CI <sub>95%</sub> )   |
| Odpowiedź hematologiczna <sup>1</sup><br>Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR)<br>Brak objawów białaczki (NEL)<br>Powrót do fazy przewlekłej (RTC) | 31% (25,2-36,8)<br>8%<br>5%<br>18%   |
| Większa odpowiedź cytogenetyczna <sup>2</sup><br>Całkowita<br>(Potwierdzona <sup>3</sup> ) [95% CI]<br>Częściowa                                      | 15% (11,2-20,4)<br>7%<br>(2%) [0,6-4,4]<br>8%  |

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

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

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

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

2 Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej:

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

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

*Dzieci i młodzież:* 26 pacjentów w wieku < 18 lat z fazą przewlekłą CML (n=11) lub z CML w przełomie blastycznym lub z Ph+ ostrymi białaczkami (n=15) brało udział w badaniu I fazy dotyczącym ustalenia dawki. Pacjenci ci byli uprzednio bardzo intensywnie leczeni: 46% transplantacją szpiku (BMT), a 73% programami chemioterapii wielolekowej. Pacjenci byli leczeni produktem leczniczym Imatynib Synthron w dawce  $260 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$  (n=5),  $340 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$  (n=9),  $440 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$  (n=7) i  $570 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$  (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, wielośrodkowego, jednoramiennego badania II fazy. Pacjenci byli leczeni produktem leczniczym Imatynib Synthron w dawce  $340 \text{ mg/m}^2 \text{ pc./dobę}$  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).

## 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 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 (IC<sub>50</sub>=50 μmol/l) i flukonazol (IC<sub>50</sub>=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 <sup>14</sup>C-imatynibu stwierdzono, że około 81% dawki wykrywane jest w ciągu 7 dni w kale (68%) i moczu (13%). 25% dawki imatynibu jest wydalane w postaci nie zmienionej (5% z moczem, 20% z kałem), pozostałą część stanowią metabolity.

#### Właściwości farmakokinetyczne w osoczu

Po doustnym podaniu 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.

### Właściwości farmakokinetyczne u pacjentów z GIST

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

### Farmakokinetyka populacyjna

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

### Farmakokinetyka u dzieci

Tak jak u dorosłych pacjentów, imatynib był szybko wchłaniany po podaniu doustnym dzieciom i młodzieży biorącym udział zarówno w badaniu I jak i II fazy. Dawki w zakresie od 260 do 340 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> pc. wykazało 1,7-krotną kumulację po wielokrotnym podaniu 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 zawatrtego 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 międzyosobniczych, średnia ekspozycja na imatynib nie wzrosła u pacjentów z różnym stopniem zaburzeń czynności wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością tego narządu (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

W badaniach toksyczności u szczurów, psów i małp po podaniu wielokrotnym stwierdzono zmiany hematologiczne o nasileniu 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  $\geq 6$  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 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  $\leq 20$  mg/kg. Nieznaczne do umiarkowanego zmniejszenie spermatogenezy obserwowano u psów po podaniu dawek doustnych  $\geq 30$  mg/kg. Nie stwierdzono wpływu na przebieg kojarzenia i liczbę ciężarnych samic szczurów w grupie otrzymującej imatynib między 14. dniem przed kojarzeniem do 6. dnia potencjalnej ciąży. Po podaniu dawki 60 mg/kg u samic szczurów stwierdzono istotne zwiększenie poimplantacyjnych utrat płodów i zmniejszenie liczby żywych płodów. Nie stwierdzono takiego działania po podaniu dawek  $\leq 20$  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  $\geq 100$  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  $\square$  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  $\square$  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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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.

## **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**

18 miesięcy

## **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**

Synthon BV  
Microweg 22  
6545CM Nijmegen  
Holandia

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

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

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