

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imatinib Mylan, 100 mg, tabletki powlekane

Imatinib Mylan, 400 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda 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

Tabletki powlekana.

Imatinib Mylan, 100 mg, tabletki powlekane

Brazowopomarańczowa, okrągła, dwuwypukła tabletki powlekana o ściętych brzegach, z napisem „M” po jednej stronie oraz napisem „I” powyżej linii podziału i „100” poniżej linii podziału po drugiej stronie tabletki. Średnica tabletki wynosi około 9 mm. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Imatinib Mylan, 400 mg, tabletki powlekane

Brazowopomarańczowa, owalna, dwuwypukła tabletki powlekana o ściętych brzegach, z napisem „MYLAN” po jednej stronie oraz napisem „I400” po drugiej stronie tabletki. Tabletki ma rozmiar około 19 mm x 8 mm.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Imatinib Mylan jest wskazany w leczeniu

- Dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. Chronic Myeloid Leukaemia - CML) z chromosomem Philadelphia (bcr-abl, Ph+), którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szpiku jako leczenia pierwszego rzutu.
- Dzieci i młodzieży z CML Ph+ w fazie przewlekłej, gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne lub w fazie akceleracji choroby lub w przebiegu przełomu blastycznego.
- Dorosłych pacjentów z CML Ph+ w przebiegu przełomu blastycznego.
- Dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną ostrą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) skojarzoną 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 $\alpha$ .

Nie oceniano wpływu imatynibu na wynik transplantacji szpiku.

Imatynib jest wskazany w:

- leczeniu dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, Kit (CD 117) dodatnimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. Gastrointestinal Stromal Tumors - GIST).
- leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD 117)- dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Pacjenci z małym lub bardzo małym ryzykiem nawrotu nie powinni otrzymywać leczenia adjuwantowego.
- 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.

U dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży, skuteczność imatynibu została oceniona na podstawie współczynnika ogólnej odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej oraz okresu przeżycia wolnego od progresji choroby w CML, współczynnika odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej w Ph+ ALL, MDS/MPD, współczynnika odpowiedzi hematologicznej w HES/CEL oraz na podstawie obiektywnego współczynnika odpowiedzi u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami GIST i DFSP oraz przeżycia wolnego od nawrotu w terapii adjuwantowej GIST. Doświadczenie ze stosowaniem 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.

##### Sposób podania

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 zdatni do połknięcia tabletek, można rozpuścić tabletki w szklance niegazowanej wody lub soku jabłkowego. Wymaganą liczbę tabletek należy umieścić w odpowiedniej objętości napoju (około 50 ml dla tabletki 100 mg oraz 200 ml dla tabletki 400 mg) i zamieszać za pomocą łyżki. Zawiesinę należy podać bezpośrednio po całkowitym rozpadzie tabletki (tabletek).

##### Dawkowanie

##### Dawkowanie w CML u dorosłych pacjentów

Zalecana dawka imatynibu 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 pozaszpikowych ognisk choroby innych niż w wątrobie i śledzionie.

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

U pacjentów, u których nie występują poważne działania niepożądane oraz poważna neutropenia lub trombocytopenia niespowodowane białaczką można rozważyć zwiększenie dawki z 600 mg do 800 mg (podawanych w dwóch dawkach po 400 mg) w leczeniu przełomu blastycznego w następujących przypadkach: postęp choroby (na każdym jej etapie); brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej, po co najmniej 3 miesiącach leczenia; brak odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia; 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 leczniczy można podawać w postaci jednej dawki na dobę lub można podzielić dawkę dobową na dwie części – jedną podawaną rano i 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 niespowodowane 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

Zalecana dawka imatynibu wynosi 600 mg na 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 imatynibu 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 imatynibem może się różnić w zależności od wybranego programu leczenia, jednak na ogół dłuższa ekspozycja na imatynib dawała lepsze rezultaty.

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

#### Dawkowanie w Ph+ ALL u dzieci

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

#### Dawkowanie w MDS/MPD

Zalecana dawka imatynibu wynosi 400 mg na dobę u dorosłych pacjentów z MDS/MPD.

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

#### Dawkowanie w HES/CEL

Zalecana dawka imatynibu wynosi 100 mg na dobę u dorosłych pacjentów z HES/CEL.

Można rozważyć zwiększenie dawki ze 100 mg do 400 mg przy braku działań niepożądanych na lek, jeżeli badania wykażą niewystarczającą odpowiedź na leczenie.

Leczenie powinno być kontynuowane tak długo, jak długo pacjent odnosi z niego korzyść.

#### Dawkowanie w GIST

Zalecana dawka imatynibu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi postaciami GIST i(lub) przerzutami, wynosi 400 mg na dobę.

Dane dotyczące zwiększenia dawki z 400 mg do 600 mg lub 800 mg na dobę u pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w czasie stosowania mniejszej dawki, są ograniczone (patrz punkt 5.1).

Czas leczenia: w badaniach klinicznych prowadzonych u pacjentów z GIST, leczenie imatynibem było kontynuowane aż do wystąpienia progresji choroby. W momencie przeprowadzania analizy, mediana czasu leczenia wynosiła 7 miesięcy (od 7 dni do 13 miesięcy). Skutek zaprzestania leczenia po osiągnięciu odpowiedzi na leczenie nie został zbadany.

Zalecana dawka imatynibu w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po resekcji GIST wynosi 400 mg na dobę. Optymalny czas leczenia nie został jeszcze ustalony. Długość leczenia tego wskazania w badaniu klinicznym wynosiła 36 miesięcy (patrz punkt 5.1).

#### Dawkowanie w DFSP

U dorosłych pacjentów z DSFP zalecana dawka imatynibu wynosi 800 mg na dobę.

#### Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane

##### *Pozahematologiczne działania niepożądane*

W przypadku wystąpienia poważnych, pozahematologicznych działań niepożądanych należy przerwać leczenie imatynibem 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 imatynibu 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 imatynibem 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:**

HES/CEL (dawka początkowa 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i (lub) płytki krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Przerwać podawanie imatynibu aż do chwili, gdy ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l, a płytki krwi ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Ponownie rozpocząć leczenie imatynibem w dawce stosowanej uprzednio (tj.
-----------------------------------	--	---

		przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego).
MDS/MPD i GIST (dawka początkowa 400 mg) HES/CEL (w dawce 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i (lub) płytki krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l i płytki krwi ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Ponownie rozpocząć leczenie imatynibem w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego). 3. W przypadku ponownego zmniejszenia ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i (lub) płytek krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania imatynibu w dawce zmniejszonej do 300 mg.
CML w fazie przewlekłej u dzieci i młodzieży (w 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	1. Przerwać podawanie imatynibu aż do chwili, gdy ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l, a płytki krwi ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Ponownie rozpocząć leczenie imatynibem w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego). 3. W przypadku ponownego zmniejszenia ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i (lub) płytek krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania imatynibu w dawce zmniejszonej do 260 mg/m <sup>2</sup> pc.
CML w przełomie blastycznym oraz Ph+ ALL (dawka początkowa 600 mg)	<sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l i/lub płytki krwi < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest spowodowany białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja). 2. Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę imatynibu do 400 mg. 3. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez 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 imatynibem 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.

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 < 10 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 imatynibu do 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>3. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dawkę należy zmniejszyć do 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>4. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 4 tygodni i nadal nie jest spowodowany białaczką, należy przerwać leczenie imatynibem 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>.</li> </ol>
DFSP (w dawce 800 mg)	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 imatynibem 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. Wznówić leczenie imatynibem w dawce 600 mg.</li> <li>3. W razie 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 imatynibu w dawce zmniejszonej do 400 mg.</li> </ol>
<p>ANC (ang. Absolute Neutrophil Count) = bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych  <sup>a</sup> występujące po co najmniej 1 miesiącu leczenia</p>		

Szczególne populacje pacjentów

*Populacja pediatryczna*

Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania imatynibu u dzieci z CML poniżej 2 lat oraz z Ph+ ALL poniżej 1 r.ż. (patrz punkt 5.1). Doświadczenie u dzieci z MDS / MPD, DFSP, GIST i HES / CEL jest bardzo ograniczone.

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania imatynibu u dzieci z MDS / MPD, DFSP, GIST i HES / CEL w wieku poniżej 18 lat nie zostały ustalone w badaniach klinicznych. Obecnie dostępne opublikowane dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

*Pacjenci z niewydolnością wątroby*

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

**Klasyfikacja zaburzeń wątroby:**

Zaburzenia czynności wątroby	Próby czynnościowe wątroby
Łagodne	Bilirubina całkowita: =1,5 GGN AspAT: > GGN (może być w normie lub < GGN, jeśli bilirubina całkowita > GGN)
Umiarkowane	Bilirubina całkowita: > 1,5–3,0 GGN AspAT: dowolna wartość
Ciężkie	Bilirubina całkowita: > 3–10 GGN AspAT: dowolna wartość

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

#### *Pacjenci z niewydolnością 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 imatynibu równocześnie z innymi produktami leczniczymi istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji. Należy zachować ostrożność podczas stosowania imatynibu z inhibitorami proteazy, azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, niektórymi makrolidami (patrz punkt 4.5), substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. cyklosporyna, pimozyd, takrolimus, syrolimus, ergotamina, diergotamina, fentanyl, alfentanyl, terfenadyna, bortezomib, docetaksel, chinidyna) lub warfaryną i innymi pochodnymi kumaryny (patrz punkt 4.5).

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



CYP3A4 i imatynibu (patrz punkt 4.5).

#### Niedoczynność tarczycy

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

#### Toksyczność dla wątroby

Metabolizm imatynibu 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 nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. *Gastrointestinal Stromal Tumors - 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 imatynib 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 ang. *Hypereosinophilic Syndrome*) i zajęciem serca, rozpoczęcie leczenia imatynibem było związane z występowaniem pojedynczych przypadków wstrząsu kardiogenego/zaburzeń funkcji lewej komory. 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 (ang. *Chronic Eosinophilic Leukemia – CEL*). Zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD - ang. *myelodysplastic/myeloproliferate*) z rearanzacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor receptor – PDGFR*) mogą być związane z wysokim stężeniem eozynofiliów. Dlatego u pacjentów z HES/CEL oraz u pacjentów z MDS/MPD 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 imatynibem, zaleca się skorygowanie klinicznie istotnego odwodnienia oraz leczenie zmniejszające podwyższone stężenie kwasu moczowego (patrz punkt 4.8).

### Badania laboratoryjne

U pacjentów przyjmujących imatynib należy regularnie wykonywać pełne badanie morfologiczne krwi. Leczenie imatynibem 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 imatynibem lub zmniejszyć dawkę leku, zgodnie z zaleceniami określonymi w punkcie 4.2.

U pacjentów otrzymujących imatynib 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 ścisłe 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 P-450 (np. inhibitory proteazy, takie jak: indynawir, lopinawir / rytonawir, rytonawir, sakwinawir telaprewir, nelfinawir, boceprewir; azolowe leki przeciwgrzybicze, takie jak ketokonazol, itraconazol, worykonazol, posakonazol; niektóre makrolidy, takie jak erytromycyna, klarytromycyna i telitromycyna) mogą spowalniać metabolizm imatynibu i powodować zwiększenie jego stężenia. Obserwowano znacząco większe narażenie na imatynib (średnie wartości  $C_{max}$  i AUC imatynibu wzrosły odpowiednio o 26% i 40%) zdrowych ochotników, którym jednocześnie podano jednorazowo ketokonazol (inhibitor CYP3A4). Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania produktu leczniczego Imatinib Mylan 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 potencjalnie zwiększając ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Uprzednie wielokrotne podawanie ryfampicyny w dawce 600 mg, a następnie podanie jednej dawki imatynibu w ilości 400 mg spowodowało zmniejszenie  $C_{max}$  i AUC(0-∞) odpowiednio o co najmniej 54% i 74%, w stosunku do wartości uzyskanych bez uprzedniego podawania ryfampicyny. Podobne wyniki obserwowano u pacjentów z gwałtownymi złośliwymi leczonych imatynibem podczas przyjmowania leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy (EIAED – *ang. enzyme-inducing anti-epileptic drugs*), takich jak karbamazepina, okskarbazepina i fenytoina. Pole pod krzywą zależności stężenia imatynibu w osoczu od czasu zmniejszyło się o 73% w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi 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 Imatinib Mylan**

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 imatynibu z substratami CYP3A4 o wąskim zakresie dawek terapeutycznych (np. cyklosporyna, pimozyd, takrolimus, syrolimus, ergotamina, diergotamina, fentanyl, alfentanyl, terfenadyna, bortezomib, docetaksel i chinidyna). Imatynib może zwiększać stężenie innych leków metabolizowanych przez CYP3A4 (np. triazolobenzodiazepin, blokerów kanału wapniowego z grupy dihydropirydyny, pewnych inhibitorów reduktazy HMG-CoA tj. statyn, i innych).

Ze względu na wzrost ryzyka krwawienia przy jednoczesnym stosowaniu z imatynibem (np. krwotok), pacjenci, którzy wymagają leczenia przeciwzakrzepowego powinni otrzymywać niskocząsteczkową lub standardową heparynę, zamiast pochodnych kumaryny, takich jak warfaryna.

*In vitro* imatynib hamuje aktywność izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450 w stężeniach podobnych do tych, które mają wpływ na aktywność CYP3A4. Imatynib 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* Imatinib Mylan hamuje O-glukuronidację paracetamolu przy wartości  $K_i$  58,5 mikromola/l. Tego zjawiska nie obserwowano *in vivo* po podaniu imatynibu w dawce 400 mg oraz paracetamolu w dawce 1000 mg. Większe dawki produktu leczniczego Imatinib Mylan i paracetamolu nie były badane.

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie duże dawki produktu leczniczego Imatinib Mylan i paracetamolu.

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

Istnieją kliniczne doświadczenia w jednoczesnym stosowaniu imatynibu i chemioterapii u pacjentów z Ph+ ALL (patrz punkt 5.1), ale interakcje typu lek-lek między imatynibem a chemioterapeutykami nie są dobrze scharakteryzowane. Działania niepożądane 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 Imatinib Mylan 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. Imatynibu nie stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli imatynib 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 imatynib, 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 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.*- *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 imatynibu w obu wskazaniach należały: nudności o niewielkim nasileniu, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zmęczenie, bóle mięśni, kurcze mięśni i wysypka. We wszystkich badaniach często obserwowano powierzchowne obrzęki opisywane głównie, jako obrzęki wokół oczu i obrzęki kończyn dolnych. Jednakże rzadko były one ciężkie i ustępowały po podaniu diuretyków, innych środków wspomagających, lub po zmniejszeniu dawki imatynibu.

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.

Biorąc pod uwagę ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa, działania niepożądane dotychczas zgłaszane u dzieci są zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa u dorosłych pacjentów z Ph + ALL. Baza danych bezpieczeństwa dla dzieci z Ph + ALL jest bardzo ograniczona, jednakże nie zidentyfikowano nowych czynników dotyczących bezpieczeństwa.

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 imatynibu 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 i narządów i częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Działania 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, hiperurykemia, 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 wzrokowego
<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 plamki
<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, krwihak, krwihak 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-przełykowy, 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, choroba zapalna jelit
<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 okołoczołowy, 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 pigmentacja skóry, wysypki pęcherzowe
<i>Rzadko:</i>	Ostra dermatoza z gorączką i neutrofilią (zespół Sweeta), przebarwienia paznokci, obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, leukoklastyczne zapalenie naczyń, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa ( <i>ang. AGEP - acute generalised exanthematous pustulosis</i> )
<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>	Sztywność 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, zeszywnienie mięśni
<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 fosfatazy alkalicznej we krwi
<i>Rzadko:</i>	Zwiększenie aktywności amylazy we krwi

<sup>1</sup> Zapalenie płuc zgłaszano najczęściej u pacjentów z CML po transformacji oraz u pacjentów z GIST.

<sup>2</sup> Ból głowy występował najczęściej u pacjentów z GIST.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> 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).

<sup>5</sup> Wyсіk 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.

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

<sup>8</sup> Zgłoszono kilka przypadków niewydolności wątroby i martwicy wątroby zakończonych zgonem.

<sup>9</sup> 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 imatynibu 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 nieznaną:</i>	Krwotok z guza/martwica guza
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
<i>Częstość nieznaną:</i>	Wstrząs anafilaktyczny
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
<i>Częstość nieznaną:</i>	Obrzęk mózgu
<b>Zaburzenia oka</b>	
<i>Częstość nieznaną:</i>	Krwotok do ciała szklistego
<b>Zaburzenia serca</b>	
<i>Częstość nieznaną:</i>	Zapalenie osierdzia, tamponada serca
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
<i>Częstość nieznaną:</i>	Zakrzepica/zator

<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Częstość nieznana:	Ostra niewydolność oddechowa <sup>1</sup> , śródmiąższowa choroba płuc
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Częstość nieznana:	Niedrożność jelita, perforacja w obrębie układu pokarmowego, zapalenie uchyłka
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Częstość nieznana:	Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa
Częstość nieznana:	Rogowacenie liszajowate, liszaj płaski
Częstość nieznana:	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka
Częstość nieznana:	Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Częstość nieznana:	Jałowa martwica głowy kości udowej/martwica głowy kości udowej
Częstość nieznana:	Opóźnienie wzrostu u dzieci

<sup>1</sup> 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 imatynibu  $\geq 750$  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 imatynibem. 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.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

## **4.9 Przedawkowanie**

Doświadczenie z dawkami większymi niż zalecana dawka lecznicza jest ograniczone. Pojedyncze przypadki przedawkowania imatynibu były zgłaszane spontanicznie i opisywane w literaturze medycznej. W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. Na ogół zgłaszanym wynikiem w tych przypadkach było „polepszenie” lub „wyzdrowienie”. 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 g (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: pozostałe leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE01

#### Mechanizm działania

Imatynib jest małą cząsteczką inhibitora kinazy białkowo-tyrozynowej, która silnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej (KT) Bcr-Abl oraz wielu receptorów kinaz tyrozynowych: Kit, receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych (SCF) kodowanego przez protoonkogen c-Kit, receptory domeny dyskoidynowej (DDR1 i DDR2), receptory czynnika stymulującego kolonie (CSF-1R) oraz receptory alfa i beta płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Imatynib może również hamować procesy komórkowe, w aktywacji których pośredniczą wymienione receptory kinaz.

#### Działanie farmakodynamiczne

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

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

Imatynib jest również inhibitorem receptorów kinaz tyrozynowych płytkopochodnego czynnika aktywacji (ang. *PDGF - Platelet-Derived Growth Factor*), PDGF-R i czynnika komórek pnia (ang. *Stem Cell Factor - SCF*), c-Kit i hamuje procesy komórkowe aktywowane przez PDGF i SCF. *In vitro* imatynib hamuje proliferację i indukuje apoptozę komórek nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), w których stwierdzono ekspresję mutacji *kit*. Istotna aktywacja receptora PDGF lub kinaz białkowo-tyrozynowych Abl w wyniku połączenia się różnych odpowiadających sobie białek lub istotne wytwarzanie PDGF są wpisane w patogenezę MDS/MPD, HES/CEL i DFSP. Imatynib hamuje przekazywanie sygnałów i proliferację komórek zależną od zaburzonej regulacji aktywności PDGFR i kinazy Abl.

#### Badania kliniczne w przewlekłej białaczce szpikowej

Skuteczność imatynibu jest oceniana na podstawie stopnia całkowitej odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Z wyjątkiem nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej brak kontrolowanych badań klinicznych wykazujących takie korzyści kliniczne, jak zmniejszenie objawów związanych z chorobą lub zwiększone przeżycie.

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

We wszystkich badaniach klinicznych 38–40% pacjentów było w wieku  $\geq 60$  lat, a 10–12% pacjentów było w wieku  $\geq 70$  lat.

*Mieloidalny przełom blastyczny:* Do badania włączono 260 pacjentów z mieloidalnym przełomem blastycznym. 95 pacjentów (37%) wcześniej otrzymywało chemioterapię w leczeniu zarówno fazy akceleracji lub przełomu blastycznego („pacjenci leczeni uprzednio”), natomiast 165 pacjentów (63%) nie było poddanych chemioterapii („pacjenci nieleczeni uprzednio”). U pierwszych 37 pacjentów rozpoczęto leczenie od dawki 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. W tym badaniu odpowiedź hematologiczną uzyskano u 31% pacjentów (36% w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych, a 22% w grupie pacjentów leczonych uprzednio). 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 - dane po 38 miesiącach Mieloidalny przełom blastyczny ( $n = 260$ )	
% pacjentów (CI <sub>95%</sub> )	
Odpowiedź hematologiczna <sup>1</sup>	31% (25,2 – 36,8)
Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR)	8%
Brak objawów białaczki (NEL)	5%
Powrót do fazy przewlekłej (RTC)	18%
Większa odpowiedź cytogenetyczna <sup>2</sup>	15% (11,2 – 20,4)
Całkowita	7%
(Potwierdzona <sup>3</sup> ) [95% CI]	(2%) [0,6 – 4,4]
Częściowa	8%
<b><sup>1</sup> Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie odpowiedzi powinny być potwierdzone po <math>\geq 4</math> tygodniach):</b>	
NEL (ang. <i>No Evidence of Leukaemia</i> ):	Kryteria jak w przypadku CHR, ale $ANC \geq 1 \times 10^9/l$ i płytki krwi $\geq 20 \times 10^9/l$ .
RTC (ang. <i>Return to Chronic Phase</i> ):	$< 15\%$ blastów w szpiku kostnym i krwi obwodowej, $< 30\%$ blastów + promielocytów w szpiku kostnym i krwi obwodowej, $< 20\%$ granulocytów zasadochłonnych we krwi obwodowej, brak pozaszpikowych ognisk białaczki z wyjątkiem śledziony i wątroby. (tylko w badaniach 0102 i 0109)

## <sup>2</sup> Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej:

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

<sup>3</sup> 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) zostało włączonych do badania I fazy dotyczącego ustalenia dawki. Populacja uczestników tego badania obejmowała pacjentów, którzy byli uprzednio intensywnie leczeni: 46% transplantacją szpiku (BMT), a 73% programami chemioterapii wielolekowej. Pacjenci byli leczeni imatynibem w dawce 260 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (n = 5), 340 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (n = 9), 440 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę (n = 7) i 570 mg/m<sup>2</sup> pc. na 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 imatynibem w dawce 340 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę bez przerw przy braku toksyczności zależnej od dawki. Leczenie imatynibem powodowało szybką całkowitą odpowiedź hematologiczną (ang. *complete haematological response*, CHR) u 78% dzieci i młodzieży z nowo zdiagnozowaną CML po 8 tygodniach leczenia. Wysoki współczynnik CHR u 65% pacjentów towarzyszył całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. *complete cytogenetic response*, CCyR), która jest porównywalna do wyników obserwowanych u dorosłych. Ponadto, w grupie badanej obserwowano częściową odpowiedź cytogenetyczną (ang. *partial cytogenetic response*, PCyR) u 16% pacjentów, a większą odpowiedź cytogenetyczną (ang. *major cytogenetic response*, MCyR) 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 imatynibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (bcr-abl translokacja) (patrz punkt 4.2 Stosowanie u dzieci i młodzieży).

### 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 ilość transkryptów bcr-abl była identyczna w obu ramieniach badania. Jak można było się spodziewać na podstawie projektu badania, nie stwierdzono różnic w czasie trwania remisji, okresie przeżycia bez choroby i całkowitym czasie przeżycia, jednak pacjenci, u których stwierdzono całkowitą odpowiedź molekularną i minimalną chorobę resztkową osiągnęli lepsze wyniki zarówno w odniesieniu do czasu trwania remisji (p=0,01) jak i czasu przeżycia bez choroby (p=0,02).

Wyniki uzyskane w populacji 211 pacjentów z nowo rozpoznaną Ph+ ALL, uczestniczących w czterech niekontrolowanych badaniach klinicznych (AAU02, ADE04, AJP01 i AUS01) są zgodne z wynikami opisanymi powyżej. Imatynib w skojarzeniu z chemioterapią indukcyjną (patrz Tabela 5) wywołał całkowitą odpowiedź hematologiczną w 93% (u 147 z 158 pacjentów podlegających ocenie)

oraz 90% wskaźnik większej odpowiedzi cytogenetycznej (19 z 21 pacjentów podlegających ocenie). Wskaźnik całkowitej odpowiedzi molekularnej wyniósł 48% (49 ze 102 pacjentów podlegających ocenie). Okres przeżycia bez choroby (ang. disease-free survival – DFS) oraz całkowity czas przeżycia (ang. overall survival – OS) stale przekraczały 1 rok i były zwiększone w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (DFS  $p < 0,001$ ; OS  $p < 0,0001$ ) w dwóch badaniach (AJP01 i AUS01).

**Tabela 4 Chemioterapia stosowana w połączeniu z imatynibem**

<b>Badanie ADE10</b>	
<sup>7</sup> Faza wstępna	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> iv., dni 3, 4, 5; MTX 12 mg dooponowo, dzień 1
Indukcja remisji	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 6-7, 13-16; VCR 1 mg iv., dni 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> iv. (0,5 h), dni 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> iv. (1 h) dzień 1; Ara- C 60 mg/m <sup>2</sup> iv., dni 22-25, 29-32
Konsolidacja leczenia I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> iv. (24 h), dni 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dzień 1- 20
Konsolidacja leczenia II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> iv. (1 h), dni 1-5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> iv. (1 h), dni 1-5
<b>Badanie AAU02</b>	
Leczenie indukcyjne ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicyna 30 mg/m <sup>2</sup> iv., dni 1-3, 15-16; VCR 2 mg całkowita dawka iv., dni 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> iv., dni 1, 8; prednizon 60 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> 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 <sup>2</sup> /12 h iv.(3 h), dni 1-4; mitoksantron 10 mg/m <sup>2</sup> iv. dni 3-5; MTX 15 mg dooponowo, dzień 1; metylprednizolon 40 mg dooponowo, dzień 1
<b>Badanie ADE04</b>	
Faza wstępna	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> doustnie dni 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> iv., dni 3-5; MTX 15 mg dooponowo, dzień 1
Leczenie indukcyjne I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 1-5; VCR 2 mg iv., dni 6, 13, 20; daunorubicyna 45 mg/m <sup>2</sup> iv., dni 6-7, 13-14
Leczenie indukcyjne II	CP 1 g/m <sup>2</sup> iv. (1 h), dni 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> iv. (1 h), dni 28-31, 35- 38, 42-45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 26-46
Konsolidacja leczenia	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 1-5; windezyna 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., dzień 1; MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> iv. (24 h), dzień 1; etopozyd 250 mg/m <sup>2</sup> iv. (1 h) dni 4-5; Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> iv. (3 h, q 12 h), dzień 5
<b>Badanie AJP01</b>	
Leczenie indukcyjne	CP 1,2 g/m <sup>2</sup> iv. (3 h), dzień 1; daunorubicyna 60 mg/m <sup>2</sup> iv. (1 h), dni 1-3; winkrystyna 1,3 mg/m <sup>2</sup> iv., dni 1, 8, 15, 21; prednizon 60 mg/m <sup>2</sup> /doba doustnie
Konsolidacja leczenia	Naprzemienna chemioterapia: duże dawki chemioterapii z MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), dzień 1 i Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (q 12 h), dni 2-3, dla 4 cykli
Podtrzymywanie remisji	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> iv., dzień 1; prednizon 60 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 1-

	5
<b>Badanie AUS01</b>	
Leczenie indukcyjno-konsolidacyjne	Schemat Hyper-CVAD regimen: CP 300 mg/m <sup>2</sup> iv. (3 h, q 12 h), dzień 1- 3; winkrystyna 2 mg iv., dni 4, 11; doksorubicyna 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), dzień 4; DEX 40 mg/doba w dniach 1-4 i 11-14, naprzemiennie z MTX 1 g/m <sup>2</sup> iv. (24 h), dzień 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> iv. (2 h, q 12 h), dni 2-3 (ogółem 8 kursów leczenia)
Podtrzymywanie remisji	VCR 2 mg iv. co miesiąc przez 13 miesięcy; prednizolon 200 mg doustnie, 5 dni w ciągu miesiąca przez 13 miesięcy
Wszystkie schematy leczenia zawierają stosowanie steroidów jako profilaktykę dla ośrodkowego układu nerwowego.	
Ara-C: arabinozyd cytozyny; CP: cyklofosamid; DEX: deksametazon; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopuryna; VM26: tenipozyd; VCR: winkrystyna; IDA: idarubicyna; iv.: dożylnie	

Dzieci i młodzież: W badaniu I2301 - otwartym, wieloośrodkowym, sekwencyjnie kohorotowym, nierandomizowanym badaniu klinicznym III fazy, uczestniczyło w sumie 93 dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku od 1 do 22 lat) z Ph + ALL, u których stosowano imatynib (340 mg/m<sup>2</sup>/dobę) w skojarzeniu z chemioterapią, po intensywnej terapii indukcyjnej. Imatynib podawany był z przerwami w kohortach 1 i 5, wraz ze wzrostem czasu trwania i wcześniejszym rozpoczęciem stosowania imatynibu w kolejnych kohortach; w kohorcie 1 była najniższa intensywność, a w kohorcie 5 najwyższa intensywność stosowania imatynibu (najdłuższy okres w dniach z ciągłym codziennym podawaniem imatynibu podczas pierwszych cykli chemioterapii). Stała dzienna ekspozycja na imatynib we wczesnym okresie leczenia w skojarzeniu z chemioterapią u pacjentów w kohorcie 5 (n = 50) zwiększyła 4-letnie przeżycie wolne od zdarzeń (EFS - ang. event free survival), w porównaniu do kontroli historycznych (n = 120), w których pacjenci otrzymali standardową chemioterapię bez imatynibu (odpowiednio 69,6% w porównaniu z 31,6%). Szacunkowe 4-letnie całkowite przeżycie (OS - ang. overall survival) pacjentów w kohorcie 5, wynosiło 83,6% w porównaniu do 44,8% w grupach kontrolnych. 20 spośród 50 (40%) pacjentów w grupie 5 otrzymało przeszczep komórek macierzystych układu krwiotwórczego.

**Tabela 5 Schemat chemioterapii stosowany w połączeniu z imatynibem w badaniu I2301**

Blok konsolidacji leczenia 1 (3 tygodnie)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /dobę, i.v.): dzień 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m <sup>2</sup> /dobę, i.v.): dzień 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /dawkę q3h, x 8 dawek / dzień IV): dzień 1-5 G-CSF (5 µg/kg, podskórnice): dzień 6-15 lub do uzyskania ANC > 1500 od osiągnięcia najniższego poziomu (post nadir) IT Metotreksat (dostosowany do wieku): TYLKO dzień 1 Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 8, 15
Blok konsolidacji leczenia 2 (3 tygodnie)	Metotreksat (5 g/m <sup>2</sup> w ciągu 24 h, i.v.): dzień 1 Leukoworyna (75 mg/m <sup>2</sup> w 36 godzinie, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. lub doustnie q6h x 6 dawek)iii: dzień 2 i 3 Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 1 ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> /dawkę q 12 h x 4, i.v.): dzień 2 i 3 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dzień 4-13 lub do uzyskania ANC > 1500 od osiągnięcia najniższego poziomu (post nadir)
Blok reindukcji leczenia 1 (3 tygodnie)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dobę, i.v.): dzień 1, 8 i 15 DAUN (45 mg/ m <sup>2</sup> /dobę bolus, i.v.): dzień 1 i 2 CPM (250 mg/ m <sup>2</sup> /dawkę q12h x 4 dawki, i.v.): dzień 3 i 4 PEG-ASP (2500 IU/m <sup>2</sup> , i.m.): dzień 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dzień 5-14 lub do uzyskania ANC > 1500 od osiągnięcia najniższego poziomu (post nadir)



	Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 1 i 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dobę, <i>p.o.</i> ): dzień 1-7 i 15-21
Blok intensyfikacji leczenia 1 (9 tygodni)	Metotreksat (5 g/m <sup>2</sup> w ciągu 24 h, <i>i.v.</i> ): dzień 1 i 15 Leukoworyna (75 mg/m <sup>2</sup> w 36 godzinie, <i>i.v.</i> ; 15 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> lub <i>p.o.</i> q6h x 6 dawek)iii: Dzień 2, 3, 16, i 17 Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 1 i 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /dobę, <i>i.v.</i> ): dzień 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /dobę, <i>i.v.</i> ): dzień 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /dobę, <i>i.v.</i> ): dzień 22-26 G-CSF (5 µg/kg, <i>s.c.</i> ): dzień 27-36 lub do uzyskania ANC > 1500 od osiągnięcia najniższego poziomu (post nadir) ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12h, <i>i.v.</i> ): dzień 43, 44 L-ASP (6000 IU/m <sup>2</sup> , <i>i.m.</i> ): dzień 44
Blok reindukcji leczenia 2 (3 tygodnie)	VCR (1.5 mg/ m <sup>2</sup> /dobę, <i>i.v.</i> ): dzień 1, 8 i 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /dobę w bolusie, <i>i.v.</i> ): dzień 1 i 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /dawkę q12h x 4 dawki, <i>i.v.</i> ): dzień 3 i 4 PEG-ASP (2500 IU/m <sup>2</sup> , <i>i.m.</i> ): dzień 4 G-CSF (5 µg/kg, <i>s.c.</i> ): dzień 5-14 lub do uzyskania ANC > 1500 od osiągnięcia najniższego poziomu (post nadir) Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 1 i 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /day, <i>p.o.</i> ): dzień 1-7 i 15-21
Blok intensyfikacji leczenia 2 (9 tygodni)	Metotreksat (5 g/m <sup>2</sup> w ciągu 24 h, <i>i.v.</i> ): dzień 1 i 15 Leukoworyna (75 mg/m <sup>2</sup> w 36 godzinie, <i>i.v.</i> ; 15 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> lub <i>p.o.</i> q6h x 6 dawek)iii: dzień 2, 3, 16, i 17 Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 1 i 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /dobę, <i>i.v.</i> ): dzień 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /dobę, <i>i.v.</i> ): dzień 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /dzień, <i>i.v.</i> ): dzień 22-26 G-CSF (5 µg/kg, <i>s.c.</i> ): dzień 27-36 ub do uzyskania ANC > 1500 od osiągnięcia najniższego poziomu (post nadir) ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12h, <i>i.v.</i> ): dzień 43, 44 L-ASP (6000 IU/m <sup>2</sup> , <i>i.m.</i> ): dzień 44
Leczenie podtrzymujące (cykle 8-tygodniowe) Cykle 1-4	MTX (5 g/m <sup>2</sup> przez 24 h, <i>i.v.</i> ): dzień 1 Leukoworyna (75 mg/m <sup>2</sup> w 36 godzinie, <i>i.v.</i> ; 15 mg/m <sup>2</sup> <i>i.v.</i> lub <i>p.o.</i> q6h x 6 dawek)iii: dzień 2 i 3 Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 1, 29 VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> , <i>i.v.</i> ): dzień 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dobę <i>p.o.</i> ): dzień 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /dobę, <i>p.o.</i> ): dzień 8-28 Metotreksat (20 mg/m <sup>2</sup> /tydzień, <i>p.o.</i> ): dzień 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> , <i>i.v.</i> ): dzień 29-33 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> , <i>i.v.</i> ): dzień 29-33 MESNA IV dzień 29-33 G-CSF (5 µg/kg, <i>s.c.</i> ): dzień 34-43
Leczenie podtrzymujące (cykle 8-tygodniowe) Cykl 5	Napromienianie czaszki (tylko blok 5) 12 Gy w 8 frakcjach u wszystkich pacjentów, którzy zostali zdiagnozowani z CNS1 and CNS2 18 Gy in 10 frakcjach u pacjentów, którzy zostali zdiagnozowani CNS3 VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dobę, <i>i.v.</i> ): dzień 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dobę, <i>p.o.</i> ): dzień 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /dobę, <i>p.o.</i> ): dzień 11-56 (Wstrzymanie 6-MP w dniach 6-10 napromieniania czaszki począwszy od dnia 1 cyklu 5.

	Początek 6-MP 1 dzień po zakończeniu napromieniania czaszki.) Metotreksat (20 mg/m <sup>2</sup> /tydzień, <i>p.o.</i> ): dzień 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Leczenie podtrzymujące (cykle 8-tygodniowe) Cykle 6-12	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dobę, <i>i.v.</i> ): dzień 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dobę, <i>p.o.</i> ): dzień 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /dobę, <i>p.o.</i> ): dzień 1-56 Metotreksat (20 mg/m <sup>2</sup> /tydzień, <i>p.o.</i> ): dzień 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G CSF = czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów, VP 16 = etopozyd, MTX = metotreksat, *i.v.* = dożylnie, *s.c.* = podskórnice, IT = dokanałowo, *p.o.* = doustnie, *i.m.* = 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 merkaptoetanosulfonian sodu, iii = lub do poziomu MTX <0,1 iM, q6h = co 6 godzin, Gy = Gray

Badanie AIT07 było wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym, badaniem fazy II / III, które obejmowało 128 pacjentów (w wieku od 1 do <18 lat) leczonych imatynibem w skojarzeniu z chemioterapią. Dane dotyczące bezpieczeństwa z tego badania wydają się być zgodne z profilem bezpieczeństwa imatynibu stosowanego 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 imatynibu w tym wskazaniu jest bardzo ograniczone i opiera się na wskaźnikach odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej. Brak badań klinicznych wykazujących korzyść kliniczną lub wydłużone przeżycie. Przeprowadzono jedno otwarte wieloośrodkowe badanie fazy II (badanie B2225) testujące imatynib w różnorodnych populacjach pacjentów cierpiących na zagrażające życiu choroby związane z kinazą białkowo-tyrozynową Abl, Kit lub PDGFR. W badaniu tym uczestniczyło 7 pacjentów z MDS/MPD leczonych imatynibem w dawce 400 mg na dobę. U 3 pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR), a u 1 pacjenta – odpowiedź częściowa (PHR). W momencie pierwszej analizy u trzech z czterech pacjentów, u których wykryto 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 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 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 wynosi 65 miesięcy od chwili postawienia rozpoznania (zakres 25-234). Podawanie imatynibu pacjentom bez translokacji genów zazwyczaj nie daje poprawy.

Brak kontrolowanych badań klinicznych u dzieci z MDS / MPD.

W 4 publikacjach odnotowano pięciu (5) pacjentów z MDS / MPD związanych z rearanżacją genu PDGFR. Wiek tych pacjentów wahał się od 3 miesięcy do 4 lat, a imatynib podawano w dawce 50 mg na dobę lub w dawkach w zakresie od 92,5 do 340 mg/m<sup>2</sup> na dobę. U wszystkich pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną, cytogenetyczną i / lub kliniczną.

#### Badania kliniczne w HES/CEL

Przeprowadzono jedno otwarte, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy (badanie B2225), testujące imatynib 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 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 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 $\alpha$ . W trzech innych publikacjach opisano dodatkowo czterech pacjentów z HES i dodatnim wynikiem na obecność kinazy fuzyjnej FIP1L1-PDGFR $\alpha$ . U wszystkich 65 pacjentów z obecnością kinazy fuzyjnej FIP1L1-PDGFR $\alpha$  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/śródpiersia, układu mięśniowo-szkieletowego/ tkanki łącznej/naczyń oraz przewodu pokarmowego.

Brak kontrolowanych badań klinicznych u dzieci i młodzieży z HES / CEL. W 3 publikacjach odnotowano trzech (3) pacjentów z HES i CEL związanymi z rearanżacją genu PDGFR. Wiek tych pacjentów wahał się od 2 do 16 lat, a imatynib podawano w dawce 300 mg/m<sup>2</sup> na dobę lub w dawkach od 200 do 400 mg na dobę. U wszystkich pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną, całkowitą odpowiedź cytogenetyczną i / lub całkowitą odpowiedź molekularną.

#### Badania kliniczne z nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami GIST

Przeprowadzono jedno, międzynarodowe, randomizowane, niekontrolowane, otwarte badanie drugiej fazy z udziałem pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST). Do badania włączono i randomizowano 147 pacjentów, którzy otrzymywali doustnie 400 lub 600 mg imatynibu jeden raz na dobę przez okres do 36 miesięcy. Pacjenci byli w wieku od 18 do 83 lat z rozpoznaną Kit pozytywną, złośliwą, nieoperacyjną i (lub) z przerzutami postacią GIST. Przeprowadzono rutynowe badanie immunohistochemiczne z przeciwciałem Kit (A-4502, królicza poliklonalna surowica odpornościowa, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) zgodnie z analizą prowadzoną złożoną metodą awidyna-biotyna-peroksydaza po odzyskaniu antygeny.

Pierwszorzędowe kryterium skuteczności ustalono na podstawie obiektywnego odsetka odpowiedzi. Guzy musiały być mierzalne przynajmniej w jednym ognisku choroby, a charakterystyka odpowiedzi opierała się na kryteriach SWOG (*ang. Southwestern Oncology Group*). Wyniki przedstawiono w Tabeli 6.

**Tabela 6 Najlepsza odpowiedź na leczenie w badaniu STIB2222 (GIST)**

	Wszystkie dawki (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74)
Najlepsza odpowiedź	n (%)
Odpowiedź całkowita	1 (0,7)
Odpowiedź częściowa	98 (66,7)
Stabilizacja choroby	23 (15,6)
Progresja choroby	18 (12,2)
Nieoceniałne	5 (3,4)
Nieznane	2 (1,4)

Nie było różnicy w stopniu odpowiedzi między obu grupami. Znaczna liczba pacjentów ze stabilizacją choroby w czasie analizy tymczasowej uzyskała częściową odpowiedź w wyniku dłuższego leczenia (mediana czasu obserwacji 31 miesięcy). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 13 tygodni (95% CI 12–23). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia u osób z odpowiedzią wynosiła 122 tygodnie (95% CI, 106–147), natomiast w całej populacji badania, były to 84 tygodnie (95% CI 71–109). Nie uzyskano mediany całkowitego przeżycia. Wynik analizy przeżywalności przeprowadzonej metodą Kaplana-Meiera dla przeżycia po 36 miesiącach obserwacji wynosi 68%.

W dwóch badaniach klinicznych (badanie B2222 i badanie międzygrupowe S0033) dobową dawkę imatynibu zwiększono do 800 mg u pacjentów z progresją po najmniejszych dawkach dobowych w wysokości 400 mg lub 600 mg. Dawkę dobową zwiększono do 800 mg u 103 pacjentów; u 6 pacjentów uzyskano odpowiedź częściową, a u 21 pacjentów – stabilizację choroby po zwiększeniu dawki, w sumie uzyskano poprawę kliniczną u 26%. Jak wynika z dostępnych danych o bezpieczeństwie, zwiększenie dawki do 800 mg na dobę u pacjentów z progresją po najmniejszych dawkach leku w wysokości 400 mg i 600 mg na dobę wydaje się nie mieć wpływu na profil bezpieczeństwa imatynibu.

#### Badanie kliniczne z leczeniem adjuwantowym w GIST

W leczeniu adjuwantowym stosowanie imatynibu badano w wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym, długoterminowym badaniu III fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo (Z9001) z udziałem 773 pacjentów. Wiek pacjentów wahał się od 18 do 91 lat. Do badania włączono pacjentów z histologicznym rozpoznaniem pierwotnego GIST z ekspresją białka Kit w badaniu immunochemicznym oraz guzem wielkości  $\geq 3$  cm w największym wymiarze, z całkowitą resekcją pierwotnego GIST w okresie 14-70 dni przed rejestracją. Po resekcji pierwotnego guza GIST pacjentów zrandomizowano do jednego z dwóch ramion badania: z imatynibem w dawce 400 mg/dobę lub odpowiadającym mu placebo. Leczenie było prowadzone przez rok.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas przeżycia wolnego od nawrotu (*ang. recurrence-free survival - RFS*), określany jako czas od daty randomizacji do daty wystąpienia nawrotu choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Imatynib znamienne wydłużał RFS. W grupie pacjentów otrzymujących imatynib 75% było wolnych od nawrotu po 38 miesiącach w porównaniu z 20 miesiącami w grupie otrzymującej placebo (95% CI odpowiednio [30 – nie do oceny]); [14 – nie do oceny]); (współczynnik ryzyka = 0,398 [0,259-0,610],  $p < 0,0001$ ). Po jednym roku całkowity wskaźnik RFS był znamienne lepszy dla grupy otrzymującej imatynib (97,7%) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo (82,3%), ( $p < 0,0001$ ). Ryzyko wznowy w porównaniu z grupą otrzymującą placebo było zatem zmniejszone o około 89% (współczynnik ryzyka = 0,113 [0,049-0,264]).

Ryzyko nawrotu u pacjentów po operacji pierwotnego nowotworu GIST było oceniane retrospektywnie na podstawie następujących czynników prognostycznych: wielkość guza, indeks

mitotyczny, umiejscowienie guza pierwotnego. Dane dotyczące indeksu mitotycznego uzyskano od 556 z 713 pacjentów z populacji ITT. W Tabeli 7 przedstawiono wyniki analizy podgrup pacjentów zgodnie z klasyfikacją ryzyka wg Narodowego Instytutu Zdrowia Stanów Zjednoczonych (NIH) oraz Instytutu Patologii Sił Zbrojnych (AFIP). Nie zaobserwowano korzyści w grupach małego i bardzo małego ryzyka. Nie obserwowano poprawy przeżycia całkowitego.

**Tabela 7 Wyniki analizy RFS badania Z9001 w klasyfikacji ryzyka wg NIH i AFIP**

Kryterium ryzyka	Poziom ryzyka	% pacjentów	Liczba zdarzeń / Liczba pacjentów	Całkowity współczynnik ryzyka (95%CI)*	Wskaźnik RFS (%)	
					12 miesiąc	24 miesiąc
					Imatynib vs placebo	Imatynib vs placebo
NIH	Małe	29,5	0/86 vs. 2/90	N.E.	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Średnie	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Duże	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Bardzo małe	20,7	0/52 vs. 2/63	N.E.	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Małe	25,0	2/70 vs. 0/69	N.E.	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Umiarkowane	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Duże	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

\* Cały okres obserwacji (follow-up); NE – niemożliwe do oceny

Drugie wieloośrodkowe, otwarte badanie III fazy (SSG XVIII / AIO) porównujące leczenie imatynibem w dawce 400 mg / dobę przez 12 miesięcy ze stosowaniem przez 36 miesięcy u pacjentów po chirurgicznej resekcji GIST i jednym z następujących: średnica guza > 5 cm i liczba mitoz > 5/50 w polu wysokiego powiększenia (HPF - ang. high power fields), albo średnica guza > 10 cm i dowolna liczba mitoz lub dowolnej wielkości guz z liczbą mitotyczną > 10/50 HPF lub nowotwory pękające do jamy otrzewnej. W badaniu wzięło udział w sumie 397 pacjentów, których randomizowano do dwóch ramion badania (199 pacjentów do ramienia 12-miesięcznego i 198 pacjentów do ramienia 36-miesięcznego), mediana wieku wynosiła 61 lat (zakres 22 do 84 lat). Mediana czasu obserwacji wyniosła 54 miesiące (od daty randomizacji do daty granicznej), w sumie 83 miesiące pomiędzy pierwszym randomizowanym pacjentem i datą graniczną.

Głównym punktem końcowym badania było przeżycie wolne od nawrotu (RFS – ang. *recurrence free survival*), definiowane jako czas od daty randomizacji do daty nawrotu lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Trzydzieści sześć (36) miesięcy leczenia imatynibem, w porównaniu do leczenia przez 12 miesięcy, znacznie przedłużyło RFS (współczynnik ryzyka całkowitego (HR – ang. *hazard ratio*)) = 0,46 [0,32, 0,65], p <0,0001) (tab. 8, wykres 1).

Ponadto, trzydziesto sześć (36) miesięczne leczenie imatynibem znacznie wydłużyło czas przeżycia (OS) w porównaniu do 12 miesięcy leczenia (HR = 0,45 [0,22, 0,89], p = 0,0187) (tabela 8, wykres 2).

Dłuższy czas trwania leczenia (> 36 miesięcy) może opóźnić wystąpienie kolejnych nawrotów, jednak wpływ tego faktu na całkowite przeżycie pozostaje nieznany.

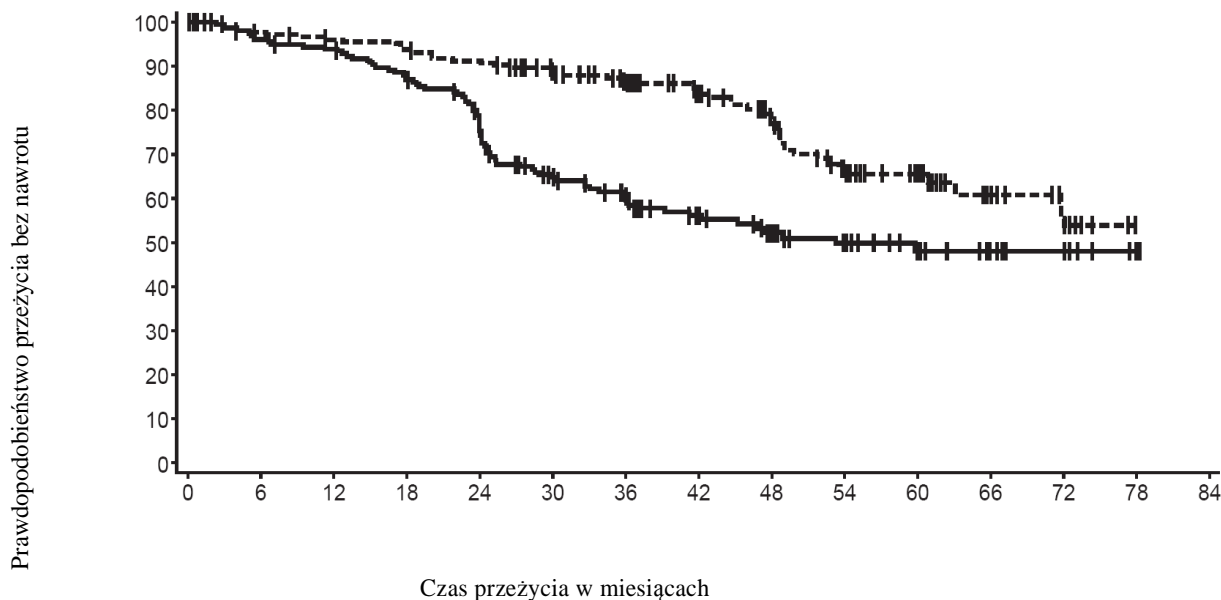
Całkowita liczba zgonów wyniosła 25 w trakcie 12-miesięcznego leczenia i 12 w trakcie 36-miesięcznego ramienia badania.

Leczenie imatynibem przez 36 miesięcy wykazało wyższość nad leczeniem przez okres 12 miesięcy w analizie ITT, tzn. łącznie dla całej badanej populacji. W planowanej analizie podgrupy według typu mutacji, HR dla RFS dla terapii trwającej 36 miesięcy dla pacjentów z mutacjami eksonu 11 wyniósł 0,35 [95% CI: 0,22, 0,56]. Nie można wyciągnąć wniosków w innych mniej popularnych podgrupach mutacji ze względu na małą liczbę zaobserwowanych zdarzeń.

**Tabela 8 12 i 36 miesięczne leczenie imatynibem (Badanie kliniczne SSGXVIII/AIO)**

	Ramię 12-miesięcznej terapii	Ramię 36-miesięcznej terapii
<b>RFS</b>	<b>%(CI)</b>	<b>%(CI)</b>
12 miesięcy	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 miesiące	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 miesięcy	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 miesięcy	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 miesięcy	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
<b>Przeżywalność</b>		
36 miesięcy	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 miesięcy	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 miesięcy	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

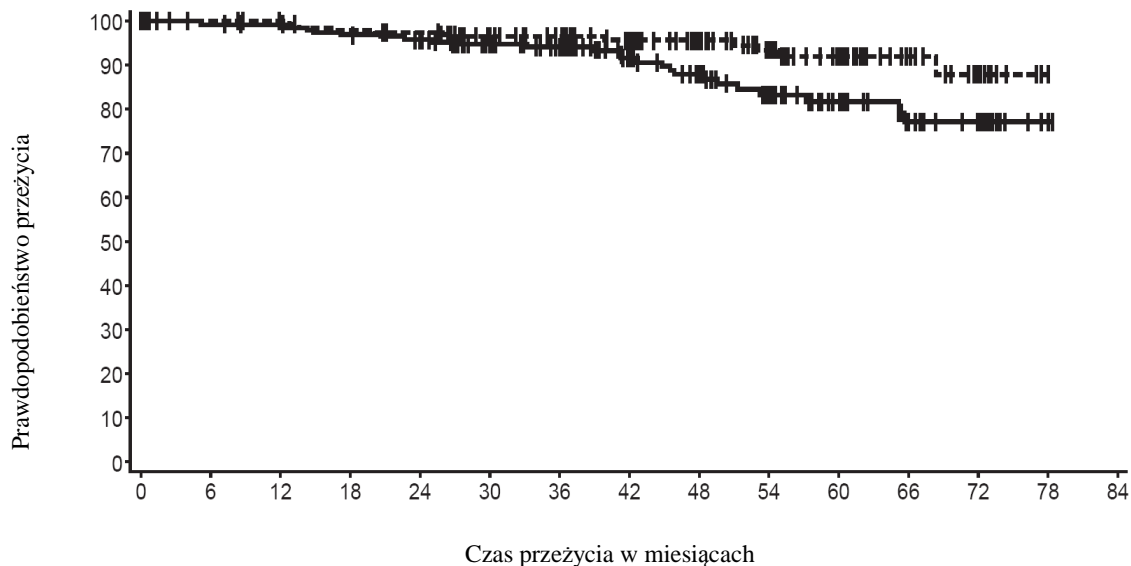
**Rysunek 1 Estymator Kaplana-Meiera dla pierwszorzędnego punktu końcowego czasu przeżycia bez nawrotu (populacja ITT)**



Z ryzykiem zdarzeń

(1)	199:0	182:8	177:12	163:25	137:46	105:65	88:72	61:77	49:81	36:83	27:84	14:84	10:84	2:84
(2)	198:0	189:5	184:8	181:11	173:18	152:22	133:25	102:29	82:35	54:46	39:47	21:49	8:50	0:50

**Rysunek 2 Estymator Kaplana-Meiera dla całkowitego czasu przeżycia (populacja ITT)**



Z ryzykiem zdarzeń

(1)	199:0	190:2	188:2	183:6	176:8	156:10	140:11	105:14	87:18	64:22	46:23	27:25	20:25	2:25	0:25
(2)	198:0	196:0	192:0	187:4	184:5	164:7	152:7	119:8	100:8	76:10	56:11	31:11	13:12	0:12	

Brak kontrolowanych badań klinicznych u dzieci i młodzieży z c-Kit pozytywnym GIST. W siedmiu publikacjach odnotowano siedemnaście (17) przypadków pacjentów z GIST (z lub bez mutacji Kit i PDGFR). Wiek tych pacjentów wynosił od 8 do 18 lat, u których stosowano imatynib, zarówno w terapii adiuwantowej jak i w przypadku przerzutów, w dawkach w od 300 do 800 mg na dobę. U większości pacjentów pediatrycznych leczonych z powodu GIST brakowało danych potwierdzających mutacje c-kit lub PDGFR, które mogłyby doprowadzić do sprzecznych wyników klinicznych.

#### Badania kliniczne w DFSP

Przeprowadzono jedno otwarte, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy (badanie B2225) z udziałem 12 pacjentów z DFSP leczonych imatynibem w dawce 800 mg na dobę. Wiek pacjentów z DFSP wahał się od 23 do 75 lat. Byli to pacjenci z DFSP z przerzutami i miejscową wznową po wstępnej resekcji, którzy w chwili włączenia do badania zostali uznani jako nie kwalifikujący się do ponownej resekcji. Wstępne dowody skuteczności leku uzyskano na podstawie obiektywnych wskaźników odpowiedzi. Spośród 12 pacjentów włączonych do badania, u 9 uzyskano całkowitą odpowiedź, a u 8 – odpowiedź częściową. Trzech spośród pacjentów z odpowiedzią częściową zostało następnie wyleczonych za pomocą zabiegu chirurgicznego. Mediana czasu trwania leczenia w badaniu B2225 wynosiła 6,2 miesiące, maksymalnie 24,3 miesiące. Kolejnych 6 pacjentów z DFSP leczonych imatynibem, w wieku od 18 miesięcy do 49 lat opisano w 5 opublikowanych opisach przypadków. Dorosłych pacjentów opisywanych w literaturze leczono dawką 400 mg (4 przypadki) lub 800 mg (1 przypadek) imatynibu na dobę. Dziecko otrzymywało dawkę 400 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę, zwiększoną następnie do 520 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę. U 5 pacjentów uzyskano odpowiedź: u 3 – całkowitą, a u 2 – częściową. Mediana czasu trwania leczenia opisywanego w literaturze wahała się od 4 tygodni do ponad 20 miesięcy. Translokacja (17:22)[(q22;q13)] lub jej produkt genowy były obecne u prawie wszystkich pacjentów odpowiadających na leczenie imatynibem.

Brak jest kontrolowanych badań klinicznych u dzieci i młodzieży z DFSP. W 3 publikacjach odnotowano pięciu (5) pacjentów z DFSP i rearanżacją genu PDGFR, w wieku od noworodka do 14 lat, którym imatynib podawano w dawce 50 mg na dobę lub w dawkach od 400 do 520 mg/m<sup>2</sup> na dobę. U wszystkich chorych uzyskano częściową i / lub całkowitą odpowiedź.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Farmakokinetyka imatynibu

Właściwości farmakokinetyczne imatynibu 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 leku w postaci kapsułek wynosi 98%. Po podaniu doustnym stwierdzono dużą międzypersonalną zmienność wartości AUC imatynibu w osoczu pacjentów. W przypadku podania leku z wysokotłuszczowym posiłkiem, stopień wchłaniania imatynibu był minimalnie zmniejszony (11% obniżenie C<sub>max</sub> i wydłużenie t<sub>max</sub> o 1,5 h), z niewielkim zmniejszeniem AUC (7,4%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących lek na czczo. Nie badano wpływu poprzedniej 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<sub>(0-48h)</sub>). Pozostała część radioaktywności we krwi była związana z obecnymi w mniejszej ilości metabolitami.

Badania *in vitro* wykazały, że CYP3A4 jest głównym enzymem z grupy ludzkiego cytochromu P-450 biorącym udział w biotransformacji imatynibu. Z leków, które mogą być stosowane jednocześnie z imatynibem (acetaminofen, acyklowir, allopurynol, amfoterycyna, cytarabina, erytromycyna, flukonazol, hydroksymocznik, norfloksacyna, penicylina V) tylko erytromycyna (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 Ki w mikrosomach izolowanych z ludzkiej wątroby wynosiły odpowiednio 27; 7,5 i 7,9 μmol/l. Maksymalne stężenie imatynibu w osoczu pacjentów wynosi 2–4 μmol/l. Dlatego możliwe jest zahamowanie metabolizmu leków podawanych jednocześnie z imatynibem i metabolizowanych przez CYP2D6 i (lub) CYP3A4/5. Imatynib nie wpływa na metabolizm 5-fluorouracylu, ale w wyniku hamowania kompetycyjnego CYP2C8 (Ki = 34,7 μmol/l) hamuje metabolizm paklitakselu. Ta wartość Ki jest dużo większa niż oczekiwane stężenie imatynibu w osoczu pacjentów i dlatego nie należy spodziewać się interakcji po równoczesnym podaniu 5-fluorouracylu lub paklitakselu z imatynibem.



## Eliminacja

W oparciu o wykrywanie związku(ów) po doustnym podaniu znakowanego  $^{14}\text{C}$ -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), pozostała 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 z 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 i młodzieży

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  $\text{mg}/\text{m}^2$  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  $\text{mg}/\text{m}^2$  pc. wykazało 1,7-krotną kumulację po wielokrotnym podaniu raz na dobę.

Na podstawie zbiorczej analizy farmakokinetyki w populacji pacjentów pediatrycznych z zaburzeniami hematologicznymi (CML Ph + ALL, lub innych zaburzeń układu krwiotwórczego leczonych imatynibem) klirens imatynibu wzrasta wraz ze wzrostem powierzchni ciała (BSA - ang. *body surface area*). Po skorygowaniu o efekt BSA, inne dane demograficzne, takie jak wiek, masa ciała i wskaźnik masy ciała nie miały istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję imatynibu u dzieci i młodzieży. Analiza potwierdziła, że ekspozycja imatynibu u dzieci i młodzieży otrzymujących 260  $\text{mg}/\text{m}^2$ , raz na dobę (nie więcej niż 400 mg jeden raz dziennie) lub 340  $\text{mg}/\text{m}^2$ , raz na dobę (nie więcej

niż 600 mg jeden raz dziennie) była podobna do tej u dorosłych pacjentów, którzy otrzymywali imatynib 400 mg lub 600 mg raz na dobę.

#### Zaburzenia czynności narządów

Imatynib i jego metabolity nie są w znaczącym stopniu wydalane przez nerki. Pacjenci z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek wykazują większy całkowity wpływ leku zawartego w osoczu na organizm niż pacjenci z prawidłową czynnością nerek. Jest to zwiększenie średnio 1,5- do 2-krotne, co związane jest z 1,5-krotnym zwiększeniem w osoczu stężenia AGP, białka, z którym silnie wiąże się imatynib. Klirens wolnego imatynibu jest prawdopodobnie podobny u pacjentów z niewydolnością nerek oraz pacjentów z prawidłową czynnością nerek, ponieważ wydalanie nerkowe stanowi tylko niewielką drogę eliminacji dla imatynibu (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Mimo, iż wyniki analizy farmakokinetycznej wykazały istnienie znacznych różnic międzyosobniczych, średnia ekspozycja na imatynib nie wzrosła u pacjentów z różnym stopniem zaburzeń czynności wątroby w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością tego narządu (patrz punkty 4.2, 4.4 i 4.8).

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

W badaniach toksyczności u szczurów, psów i małą 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 małą, którym podawano imatynib przez 2 tygodnie obserwowano uszkodzenie nerek z ogniskową mineralizacją, rozszerzeniem cewek nerkowych i zwyrodnieniem cewek nerkowych. U kilku małą stwierdzono zwiększenie stężenia azotu moczynowego 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 mikrojąderkowym 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  $\leq 30$  mg/kg.

Brak nowych zidentyfikowanych narządów docelowych w rozwojowych badaniach toksykologicznych młodych szczurów (10 do 70 dni po porodzie) w stosunku do znanych narządów docelowych u szczurów dorosłych. W badaniu toksykologicznym młodocianych szczurów obserwowano wpływ na wzrost, opóźnienie otwarcia pochwy i separację napletka przy około 0,3 do 2-krotności średniej ekspozycji u dzieci i młodzieży w najwyższej zalecanej dawce 340 mg/m<sup>2</sup>. Ponadto obserwowano w młodych zwierząt (wokół fazy karmienia) śmiertelność przy około 2-krotności średniej ekspozycji na imatynib stosowanej u dzieci i młodzieży w najwyższej zalecanej dawce 340 mg/m<sup>2</sup>.

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  $\geq 30$  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, przytarczycy, 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.

Substancja czynna imatinib wykazuje ryzyko środowiskowe dla organizmów żyjących w osadzie.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Imatinib Mylan, 100 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon (typ A)

Hypromeloza 3 cP

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki:

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Makrogol 3350

Alkohol poliwinylowy

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

Imatinib Mylan, 400 mg, tabletki powlekane

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon (typ A)

Hypromeloza 3 cP

Magnezu stearynian

Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka tabletki:

Żelaza tlenek żółty (E 172)

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Makrogol 3350

Alkohol poliwinylowy

Talk

Tytanu dwutlenek (E 171)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/ACLAR/PVC/Aluminium w tekturowym pudełku zawierającym 10, 20, 30, 30 x 1, 60, 60 x 1, 90, 120 i 120 x 1 tabletek powlekanych.

Butelka z HDPE, zamknięta zakrętką z PP zabezpieczającą przed dostępem dzieci, w tekturowym pudełku zawierającym 30, 60, 90, 112, 120, 250 i 500 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

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

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Mylan S.A.S  
117 Allee des Parcs  
69800 Saint-Priest  
Francja

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

Imatinib Mylan, 100 mg, tabletki powlekane:

Imatinib Mylan, 400 mg, tabletki powlekane:

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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