

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imatinib Glenmark, 400 mg, tabletki powlekane

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg imatynibu (w postaci imatynibu mezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Tabletki powlekane koloru ciemnożółtego do brązowawo-pomarańczowego, owalne o długości 21,6 mm i szerokości 10,6 mm ( $\pm 5\%$ ), z linią podziału po jednej stronie i liczbą 400 po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Imatinib Glenmark 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 fazie przełomu blastycznego;
- dorosłych pacjentów z CML Ph+ w fazie przełomu blastycznego.
- dorosłych pacjentów, dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia* - ALL) z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w skojarzeniu z chemioterapią;
- dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL w monoterapii;
- dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (ang. myelodysplastic/myeloproliferative – 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.

Produkt leczniczy Imatinib Glenmark jest wskazany w 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 DFSP. Doświadczenie w stosowaniu imatynibu u pacjentów z MDS/MPD związanymi z rearanżacją genu PDGFR jest bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Z wyjątkiem nowo rozpoznanej CML w fazie przewlekłej, brak kontrolowanych badań klinicznych wykazujących korzyść kliniczną lub zwiększone przeżycie w tych wskazaniach.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dla dawek innych niż 400 mg i 800 mg (patrz zalecenia dotyczące dawkowania poniżej) jest dostępna podzielna tabletki po 100 mg.

Zalecaną dawkę należy przyjmować doustnie podczas posiłku, popijając dużą szklanką wody, w celu zminimalizowania ryzyka podrażnienia przewodu pokarmowego. Dawki 400 mg lub 600 mg należy podawać raz na dobę, natomiast dawkę dobową 800 mg należy podawać w dwóch dawkach po 400 mg, rano i wieczorem.

Pacjenci, którzy mają trudności z połknięciem tabletek powlekanych, mogą z tabletek sporządzić zawiesinę w szklance niegazowanej wody lub soku jabłkowego. Ustaloną ilość tabletek należy umieścić w określonej ilości płynu (w około 50 ml na każdą 100 mg tabletkę i około 200 ml na każdą 400 mg tabletkę) i wymieszać łyżką. Otrzymaną zawiesinę należy wypić natychmiast po całkowitym rozpadzie tabletki (tabletek).

### Dawkowanie u dorosłych pacjentów z CML w fazie przełomu blastycznego

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Imatinib Glenmark wynosi 600 mg na dobę u dorosłych pacjentów w fazie przełomu blastycznego. Przełom blastyczny jest definiowany jako stan, w którym liczba blastów we krwi lub szpiku kostnym jest  $\geq 30\%$  lub jako obecność ognisk pozaszpikowych choroby innych niż w wątrobie i śledzionie.

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

U pacjentów, u których nie występują ciężkie działania niepożądane oraz ciężka neutropenia lub trombocytopenia niespowodowane białaczką można rozważyć zwiększenie dawki z 600 mg do maksymalnej dawki 800 mg (podawanej dwa razy na dobę po 400 mg) w fazie 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 z CML w fazie przewlekłej i z CML w fazie zaawansowanej zaleca się dawkę  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  pc. na dobę (nie należy stosować całkowitej dawki większej niż 800 mg). Produkt można podawać w jednej dawce na dobę lub alternatywnie dawkę dobową można podzielić na dwie części – jedną podawaną rano i drugą wieczorem. Zalecenia dotyczące dawkowania zostały ustalone na podstawie stosowania u małej liczby dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1 i 5.2).

Brak doświadczenia w leczeniu dzieci w wieku poniżej 2 lat.

U dzieci, u których nie występują ciężkie działania niepożądane oraz ciężka neutropenia lub trombocytopenia niespowodowane białaczką, można rozważyć zwiększenie dawki z 340 mg/m<sup>2</sup> pc. do 570 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę (nie należy stosować całkowitej dawki większej niż 800 mg) w następujących przypadkach: postęp choroby (na każdym jej etapie); brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia; brak odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia; lub utrata osiągniętej uprzednio odpowiedzi hematologicznej i (lub) cytogenetycznej. Po zwiększeniu dawki należy uważnie obserwować pacjentów, ponieważ jej zwiększenie może spowodować nasilenie występowania działań niepożądanych.

#### Dawkowanie w Ph+ ALL u dorosłych pacjentów

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Glenmark to 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 produktem leczniczym Imatinib Glenmark może różnić się w zależności od wybranego programu leczenia, jednak na ogół dłuższa ekspozycja na produkt leczniczy Imatinib Glenmark przynosi lepsze wyniki.

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

#### Dawkowanie w Ph+ ALL u dzieci

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

#### Dawkowanie w MDS/MPD

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

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

#### Dawkowanie w HES/CEL

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Glenmark wynosi 100 mg na dobę u dorosłych pacjentów z HES/CEL.

Można rozważyć zwiększenie dawki ze 100 mg do 400 mg w przypadku braku działań niepożądanych po zastosowaniu produktu, jeśli badania wykażą niewystarczającą odpowiedź na leczenie. Leczenie powinno być kontynuowane tak długo, jak długo pacjent odnosi z niego korzyść.

#### Dawkowanie w DFSP

U dorosłych pacjentów z DFSP zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Glenmark to 800 mg na dobę.

#### Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane

##### *Pozahematologiczne działania niepożądane*

W przypadku wystąpienia ciężkich, pozahematologicznych działań niepożądanych należy przerwać leczenie produktem leczniczym Imatinib Glenmark 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 (GGN) lub aktywność aminotransferaz wątrobowych przekroczy 5-krotnie GGN należy zaprzestać podawania produktu leczniczego Imatinib Glenmark do czasu, gdy stężenie bilirubiny będzie mniejsze niż 1,5-krotna wartość GGN, a aktywność aminotransferaz będzie mniejsza niż 2,5-krotna wartość GGN. Leczenie produktem leczniczym Imatinib Glenmark 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 produktu Imatinib Glenmark 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 produktem Imatinib Glenmark w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego).

MDS/MPD (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 produktem Imatinib Glenmark 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 produktem Imatinib Glenmark 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 produktu Imatinib Glenmark 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 leczenie produktem Imatinib Glenmark 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 produktem Imatinib Glenmark 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 produktu Imatinib Glenmark w dawce zmniejszonej do 260 mg/m<sup>2</sup> pc.

CML w fazie przełomu blastycznego i 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 produktu Imatinib Glenmark do 400 mg.
3. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dawkę należy zmniejszyć do 300 mg.
4. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 4 tygodni i nadal nie jest spowodowany białaczką, należy przerwać leczenie produktem Imatinib

Glenmark do czasu, gdy ANC  $\geq 1 \times 10^9/l$  i płytki krwi  $\geq 20 \times 10^9/l$ . 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  $< 0,5 \times 10^9/l$

i (lub)

płytki krwi  $< 10 \times 10^9/l$

1. Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest spowodowany białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja).
  2. Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę produktu Imatinib Glenmark do 260 mg/m<sup>2</sup> pc.
  3. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dawkę należy zmniejszyć do 200 mg/m<sup>2</sup> pc.
  4. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 4 tygodni i nadal nie jest spowodowany białaczką, należy przerwać leczenie produktem Imatinib Glenmark do czasu, gdy ANC  $\geq 1 \times 10^9/l$  i płytki krwi  $\geq 20 \times 10^9/l$ . Następnie, należy ponownie podjąć leczenie podając dawkę 200 mg/m<sup>2</sup> pc.
- DFSP (w dawce 800 mg)

ANC  $< 1,0 \times 10^9/l$

i (lub)

płytki krwi  $< 50 \times 10^9/l$

1. Przerwać leczenie produktem Imatinib Glenmark do czasu, gdy ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  i płytki krwi  $\geq 75 \times 10^9/l$ .
2. Wznówić leczenie produktem Imatinib Glenmark w dawce 600 mg.
3. W razie ponownego zmniejszenia ANC  $< 1,0 \times 10^9/l$  i (lub) płytek krwi  $< 50 \times 10^9/l$ , powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania produktu Imatinib Glenmark w dawce zmniejszonej do 400 mg.

ANC (ang. Absolute Neutrophil Count) = bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych

<sup>a</sup> występujące po co najmniej 1 miesiącu leczenia

#### Szczególne populacje pacjentów

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

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

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

Klasyfikacja zaburzeń wątroby:

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

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

*Niewydolność nerek:* Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek lub dializowani powinni otrzymywać minimalną zalecaną dawkę początkową wynoszącą 400 mg na dobę. Jednak, u tych pacjentów zaleca się ostrożność. Dawka może zostać zmniejszona w przypadku nietolerancji. Jeśli dawka jest tolerowana to może zostać zwiększona w przypadku braku skuteczności (patrz punkty 4.4 i 5.2).

*Osoby w podeszłym wieku:* Nie prowadzono osobnych badań farmakokinetyki imatynibu u osób w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych, w których brało udział ponad 20% pacjentów w wieku powyżej 65 lat nie stwierdzono istotnych różnic farmakokinetycznych związanych z wiekiem. Nie ma konieczności specjalnego dawkowania u osób 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 jednocześnie z innymi produktami leczniczymi istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji. Należy zachować ostrożność podczas stosowania imatynibu z inhibitorami proteazy, azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, niektórymi antybiotykami makrolidowymi (patrz punkt 4.5), substratami CYP3A4 o wąskim zakresie dawek terapeutycznych (np. cyklosporyna, pimozyd, takrolimus, syrolimus, ergotamina, diergotamina, fentanyl, alfentanyl, terfenadyna, bortezomib, docetaksel, chynidyna) lub z 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, zgłaszano kliniczne przypadki niedoczynności tarczycy, występujące u pacjentów po usunięciu gruczołu tarczowego, którym zastępczo podawano lewotyrosynę (patrz punkt 4.5). U tych pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie hormonu tyreotropowego (TSH, ang. *Thyroid-Stimulating Hormone*).

#### Toksyczny wpływ na wątrobę

Imatynib jest metabolizowany głównie w wątrobie, a tylko 13% jest wydalane przez nerki. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi) należy szczegółowo monitorować obraz krwi obwodowej oraz aktywność enzymów wątrobowych (patrz

punkty 4.2, 4.8 i 5.2). Należy zauważyć, że pacjenci z GIST mogą mieć przerzuty do wątroby, które mogą prowadzić do zaburzenia jej czynności.

Podczas stosowania imatynibu obserwowano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym niewydolność wątroby oraz martwicę wątroby. W przypadku leczenia skojarzonego imatynibem i chemioterapią w dużych dawkach odnotowano zwiększenie częstości występowania ciężkich działań niepożądanych dotyczących wątroby. Należy uważnie monitorować czynność wątroby w przypadku jednoczesnego stosowania imatynibu i chemioterapii wg schematów, 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 znaczne zatrzymanie płynów (wysięk opłucnowy, obrzęk, 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) z utajonym naciekaniem komórek zespołu hipereozynofilowego w obrębie mięśnia sercowego, występowanie pojedynczych przypadków wstrząsu kardiogenego/zaburzeń funkcji lewej komory było związane z degranulacją komórek zespołu hipereozynofilowego przed rozpoczęciem leczenia imatynibem. Zgłaszano, że stan ten jest odwracalny po podaniu steroidów o działaniu ogólnoustrojowym, zastosowaniu leczenia podtrzymującego krążenie i czasowym odstawieniu imatynibu. Ponieważ po zastosowaniu imatynibu niezbyt często zgłaszano działania niepożądane ze strony serca, należy przed rozpoczęciem leczenia dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z leczeniem imatynibem w populacji z HES/CEL.

Zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) z rearanżacją genu PDGFR mogą być związane z wysokim stężeniem eozynofiliów. Dlatego u pacjentów z HES/CEL oraz u pacjentów z 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 o działaniu ogólnoustrojowym (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.

Ponadto, po wprowadzeniu leku do obrotu, u pacjentów z CML, ALL i innymi chorobami zgłaszano występowanie poszerzenia naczyń okolicy przedodźwiernikowej żołądka, tzw. żołądka arbużowatego (GAVE, ang. *gastric antral vascular ectasia*), rzadkiej przyczyny krwawienia z przewodu

pokarmowego (patrz punkt 4.8). W razie potrzeby można rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Imatinib Glenmark.

#### 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 podwyższonego stężenia kwasu moczowego (patrz punkt 4.8).

#### Badania laboratoryjne

U pacjentów przyjmujących imatynib należy regularnie wykonywać pełne badanie krwi. Leczenie imatynibem pacjentów z CML może być związane z wystąpieniem neutropenii lub trombocytopenii. Jednak pojawienie się niedoboru krwinek prawdopodobnie zależy od stopnia zaawansowania choroby i jest częstsze u pacjentów w fazie akceleracji choroby lub w fazie przelomu blastycznego, niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej. W takich przypadkach można przerwać leczenie imatynibem lub zmniejszyć dawkę, zgodnie z zaleceniami określonymi w punkcie 4.2.

U pacjentów otrzymujących imatynib należy regularnie oceniać czynność wątroby (aminotransferazy, bilirubinę, fosfatazę zasadową).

U pacjentów z zaburzeniami czynności 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 kwaśnej alfa-glikoproteiny (ang. alpha-acid glycoprotein - AGP), białka wiążącego imatynib w osoczu u tych pacjentów. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy stosować minimalną dawkę początkową. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek. W przypadku nietolerancji dawkę można zmniejszyć (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Długotrwałe leczenie imatynibem może być związane z klinicznie istotnym pogorszeniem czynności nerek. Z tego względu należy dokonać oceny czynności nerek przed rozpoczęciem leczenia imatynibem i ściśle ją monitorować w czasie trwania terapii, zwracając szczególną uwagę na pacjentów z czynnikami ryzyka dysfunkcji nerek. W przypadku wystąpienia zaburzeń czynności nerek należy zlecić odpowiednie postępowanie i leczenie, zgodnie ze standardowymi wytycznymi medycznymi.

#### Dzieci i młodzież

Zgłaszano przypadki opóźnienia wzrostu u dzieci i młodzieży przed okresem dojrzewania otrzymujących imatynib. Długoterminowe skutki długotrwałego leczenia imatynibem na wzrost u dzieci nie są znane. Dlatego zaleca się ściśle monitorowanie wzrostu u dzieci w czasie leczenia imatynibem (patrz punkt 4.8).

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

Substancje hamujące aktywność izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 (np. inhibitory proteazy, takie jak indynawir, lopinawir/rytonawir, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, nelfinawir, boceprewir; azole leków przeciwgrzybiczych, w tym ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol; niektóre antybiotyki makrolidowe, takie jak erytromycyna, klarytromycyna i telitromycyna) mogą spowalniać metabolizm imatynibu i powodować zwiększenie jego stężenia. Obserwowano znacząco większą ekspozycję na imatynib (średnie wartości  $C_{max}$  i AUC imatynibu wzrosły odpowiednio o 26% i 40%) u zdrowych ochotników, którym jednocześnie podano jednorazowo ketokonazol (inhibitor CYP3A4). Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania imatynibu 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 ziele dziurawca *Hypericum perforatum*) mogą istotnie zmniejszyć ekspozycję na imatynib potencjalnie zwiększając ryzyko niepowodzenia terapeutycznego.



Uprzednie wielokrotne podawanie ryfampicyny w dawce 600 mg, a następnie podanie jednej dawki 400 mg imatynibu spowodowało zmniejszenie  $C_{max}$  i  $AUC_{(0-\infty)}$  odpowiednio o co najmniej 54% i 74%, w stosunku do wartości uzyskanych bez uprzedniego podawania ryfampicyny. Podobne wyniki obserwowano u pacjentów z glejakami złośliwymi leczonych imatynibem podczas przyjmowania leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy (EIAED), takich jak karbamazepina, okskarbazepina i fenytoina. Pole pod krzywą AUC imatynibu zmniejszyło się o 73% w porównaniu z pacjentami nieprzyjmującymi leków EIAED. Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfampicyny oraz innych silnych induktorów CYP3A4 i imatynibu.

#### **Substancje czynne, których stężenie w osoczu może ulec zmianie pod wpływem imatynibu**

Imatynib zwiększa średnie 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 chynidyna). Imatynib może zwiększać stężenie innych leków metabolizowanych przez CYP3A4 (np. triazolobenzodiazepin, blokerów kanału wapniowego z grupy dihydropirydyny, niektórych inhibitorów reduktazy HMG-CoA, tj. statyn i innych).

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

*In vitro* imatynib hamuje aktywność izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450 w stężeniach podobnych do tych, które wpływają na aktywność CYP3A4. Imatynib w dawce 400 mg podawanej dwa razy na dobę hamował metabolizm metoprololu zależny od CYP2D6, przy czym  $C_{max}$  i AUC metoprololu wzrosło o około 23% (90%CI [1,16-1,30]). Wydaje się, że jeśli imatynib jest stosowany jednocześnie z substratami CYP2D6, modyfikacja dawki nie jest konieczna. Jednak, zaleca się ostrożność w przypadku stosowania substratów CYP2D6 o wąskim zakresie dawek terapeutycznych, takich jak metoprolol. U pacjentów leczonych metoprolelem należy rozważyć monitorowanie kliniczne.

*In vitro* imatynib 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. Nie badano większych dawek imatynibu i paracetamolu.

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie duże dawki imatynibu i paracetamolu.

U pacjentów po usunięciu gruczołu tarczowego, otrzymujących lewotyroksynę, ekspozycja lewotyroksyny zawartej w osoczu na organizm może zmniejszyć się po jednoczesnym podaniu imatynibu (patrz punkt 4.4). Dlatego też należy zachować ostrożność. Jednak 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. toksyczny wpływ na wątrobę, mielosupresja lub inne, mogą się nasilać. Zgłaszano, że jednoczesne stosowanie L-asparaginazy mogło wiązać się ze zwiększeniem toksycznego wpływu na wątrobę (patrz punkt 4.8). Dlatego stosowanie imatynibu 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. Jednak badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla płodu nie jest znane. Imatynib nie powinien być stosowany 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). Jednak, 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). Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów otrzymujących imatynib, dotyczących wpływu na płodność i gametogenezę. Pacjenci zainteresowani wpływem imatynibu na płodność, powinni skonsultować się z lekarzem.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Pacjentów należy poinformować, 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 progresją i jednoczesnym przyjmowaniem licznych produktów leczniczych.

W badaniach klinicznych dotyczących CML przerwanie leczenia ze względu na wystąpienie działań niepożądanych odnotowano u 2,4% pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą, u 4% pacjentów w późnym okresie fazy przewlekłej, u których leczenie interferonem okazało się nieskuteczne, u 4% pacjentów w fazie akceleracji choroby po niepowodzeniu leczenia interferonem oraz u 5% pacjentów w fazie przełomu blastycznego po niepowodzeniu leczenia interferonem. W badaniach klinicznych dotyczących GIST leczenie przerwano u 4% pacjentów z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych z lekiem.

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

Jednak rzadko były one ciężkie i ustępowały po podaniu diuretyków, innych leków wspomagających lub po zmniejszeniu dawki imatynibu.

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

Różnorodne działania niepożądane, takie jak: wysięk opłucnowy, wodobrzusze, obrzęk płuc i gwałtowne zwiększenie masy ciała z lub bez obrzęków powierzchniowych można ogólnie opisać jako „zatrzymanie płynów”. Działania te najczęściej ustępują po tymczasowym odstawieniu imatynibu oraz podaniu diuretyków i innych leków wspomagających. Jednak niektóre z wyżej wymienionych działań niepożądanych mogą być ciężkie, lub stanowić bezpośrednie zagrożenie dla życia - opisano kilka przypadków zgonów pacjentów w fazie przełomu blastycznego, spowodowanych wysiękiem opłucnowym, zastoinową niewydolnością serca i niewydolnością nerek. W badaniach klinicznych z udziałem dzieci i młodzieży nie stwierdzono szczególnych działań niepożądanych.

### **Działania niepożądane**

Poniżej podano wykaz działań niepożądanych, które występowały częściej niż w pojedynczych przypadkach. Działania 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 ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania 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**

#### **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze**

*Niezbyt często:* Zakażenia wirusem *Herpes zoster*, *Herpes simplex*, zapalenie nosa i gardła, zapalenie płuc<sup>1</sup>, zapalenie zatok, zapalenie tkanki łącznej, zapalenia górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenia układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica (sepsa)

*Rzadko:* Zakażenia grzybicze

#### **Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)**

*Rzadko:* Zespół rozpadu guza

#### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

*Bardzo często:* Neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość

*Często:* Pancytopenia, neutropenia z gorączką

*Niezbyt często:* Nadpłytkowość, limfopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, eozynofilia, powiększenie węzłów chłonnych

*Rzadko:* Niedokrwistość hemolityczna

#### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

*Często:* Jadłowstręt

*Niezbyt często:* Hipokaliemia, zwiększony apetyt, hipofosfatemia, zmniejszony apetyt, odwodnienie, dna moczanowa, hiperurikemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, hiponatremia

*Rzadko:* Hiperkaliemia, hipomagnezemia

#### **Zaburzenia psychiczne**

*Często:* Bezsenność

<i>Niezbyt często:</i>	Depresja, osłabienie popędu płciowego, lęk
<i>Rzadko:</i>	Stan splątania (dezorientacji)
<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 płamki
<i>Rzadko:</i>	Zaćma, jaskra, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
<i>Niezbyt często:</i>	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, szum uszny, utrata słuchu
<b>Zaburzenia serca</b>	
<i>Niezbyt często:</i>	Kołatanie serca, częstoskurcz (tachykardia), 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 <sup>3</sup>
<i>Niezbyt często:</i>	Nadciśnienie, krwiak, krwiak podtwardówkowy, zimne palce stóp i dłoni, 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, zarzucanie (reflaks) żołądkowo-przelykowe, zaparcie, suchość w ustach, zapalenie żołądka
<i>Niezbyt często:</i>	Zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego <sup>7</sup> , odbijanie się, smołowate stolce, zapalenie przełyku, wodobrzusze, wrzód żołądka, krwawe wymioty, zapalenie warg, dysfagia, zapalenie trzustki
<i>Rzadko:</i>	Zapalenie okrężnicy, niedrożność jelita, stan zapalny jelita grubego
<i>Nie znana:</i>	Niedrożność jelit*, perforacja przewodu pokarmowego*, zapalenie uchyłka*, poszerzenie naczyń okolicy przedodźwiernikowej żołądka - tzw. żołądek arbusowaty (GAVE)*
<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 około-oczodołowy, 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,

*Rzadko:* wylew krwawy podskórny, wzmożona tendencja do występowania siniaków, skąpe owłosienie, odbarwienie skóry, złuszczone zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zapalenie mieszków włosowych, wybroczyny, łuszczyca, plamica, nadmierna pigmentacja skóry, wyprysk pęcherzowy  
Ostra dermatoza z gorączką i neutrofilią (zespół Sweeta), przebarwienia paznokci, obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, leukoklastyczne zapalenie naczyń, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP - acute generalized exanthematous pustulosis)

#### **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

*Bardzo często:* Skurcze i kurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni, bóle stawów i bóle kości<sup>9</sup>

*Często:* Obrzęk stawów

*Niezbyt często:* Sztywność stawów i mięśni

*Rzadko:* Osłabienie mięśni, zapalenie stawów, rabdomioliza/miopatia

#### **Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

*Niezbyt często:* Ból nerki, krwimocz, ostra niewydolność nerek, częste oddawanie moczu

#### **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**

*Niezbyt często:* Ginekomastia, zaburzenia erekcji, krwotok miesiączkowy, nieregularna menstruacja, zaburzenia seksualne, ból brodawek sutkowych, powiększenie piersi, obrzęk moszny

*Rzadko:* Krwotoczne ciało żółte/krwotoczna torbiel jajnika

#### **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

*Bardzo często:* Zatrzymanie płynów i obrzęk, uczucie zmęczenia

*Często:* Osłabienie, gorączka, obrzęk tkanki podskórnej, dreszcze, zeszywnienie mięśni

*Niezbyt często:* Ból klatki piersiowej, złe samopoczucie

#### **Badania diagnostyczne**

*Bardzo często:* Zwiększenie masy ciała

*Często:* Zmniejszenie masy ciała

*Niezbyt często:* Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi

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

<sup>5</sup> Wysiłek 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 po wprowadzeniu do obrotu. Należą do nich pojedyncze doniesienia spontaniczne, jak również ciężkie działania niepożądane z nadal trwających badań, programów z rozszerzonym dostępem, z badań

farmakologicznych, badań eksploracyjnych w niezarejestrowanych wskazaniach. Ponieważ działania te zgłaszano w populacji o nieokreślonej liczebności, oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowo-skutkowego z narażeniem na imatynib nie zawsze jest możliwe.

**Tabela 2 Działania niepożądane w okresie po wprowadzeniu do obrotu**

**Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)**

*Nie znana:* Krwotok z guza/martwica guza

**Zaburzenia układu immunologicznego**

*Nie znana:* Wstrząs anafilaktyczny

**Zaburzenia układu nerwowego**

*Nie znana:* Obrzęk mózgu

**Zaburzenia oka**

*Nie znana:* Krwotok do ciała szklanego

**Zaburzenia serca**

*Nie znana:* Zapalenie osierdzia, tamponada serca

**Zaburzenia naczyniowe**

*Nie znana:* Zakrzepica/zator

**Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

*Nie znana:* Ostra niewydolność oddechowa<sup>1</sup>, śródmiąższowa choroba płuc

**Zaburzenia żołądka i jelit**

*Nie znana:* Niedrożność jelita, perforacja układu pokarmowego, zapalenie uchyłka

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

*Nie znana:* Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa

*Nie znana:* Rogowacenie liszajowate, liszaj płaski

*Nie znana:* Wysypka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)

*Nie znana:* Martwica toksyczno-rozplywna naskórka

**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

*Nie znana:* Jałowa martwica głowy kości udowej/martwica głowy kości udowej

*Nie znana:* Opóźnienie wzrostu u dzieci

**Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

*Nie znana:* Przewlekła niewydolność nerek

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

Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych

*Hematologia*

We wszystkich badaniach u pacjentów z CML obserwowano niedobór krwinek, a zwłaszcza częste występowanie neutropenii i małopłytkowości. Sugerowano, że zmiany te występują z większą częstością u pacjentów leczonych dużymi dawkami 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 fazie przełomu blastycznego 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 fazie przewlekłej 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 od 2 do 3 tygodni oraz od 3 do 4 tygodni. Zmiany te zazwyczaj ustępowały po zmniejszeniu dawki imatynibu lub czasowym przerwaniu leczenia. Rzadko, zmiany te prowadziły do całkowitego przerwania leczenia. U dzieci i młodzieży z CML najczęściej obserwowanymi zaburzeniami były niedobory krwinek 3. lub 4. stopnia obejmujące neutropenię, małopłytkowość 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 CML obserwowano znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz (< 5%) lub stężenia bilirubiny (< 1%). Zmiany te zazwyczaj ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia (średni czas trwania tych zmian wynosił około jednego tygodnia). Z powodu nieprawidłowych wyników laboratoryjnych badań czynności wątroby leczenie całkowicie przerywano 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 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 Departamentu 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](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

## **4.9 Przedawkowanie**

Doświadczenie kliniczne w stosowaniu dawek większych niż zalecana dawka lecznicza jest ograniczone. Pojedyncze przypadki przedawkowania imatynibu zgłaszano spontanicznie i opisywano w literaturze medycznej. W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. Jako wynik leczenia na ogół zgłaszano „polepszenie” lub „wyzdrowienie”. Zgłaszano następujące działania niepożądane po zastosowaniu różnych zakresów dawek:

#### *Pacjenci dorośli*

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

1800 do 3200 mg (aż do 3200 mg na dobę przez 6 dni): osłabienie, mialgia, zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatynowej, zwiększenie stężenia bilirubiny, ból żołądka i jelit.

6400 mg (pojedyncza dawka): w literaturze zgłoszono 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): zgłoszono wymioty i ból żołądka i jelit.

### *Dzieci i młodzież*

U jednego chłopca w wieku 3 lat po zastosowaniu pojedynczej dawki 400 mg wystąpiły: wymioty, biegunka i brak łaknienia, u innego chłopca w wieku 3 lat po zastosowaniu pojedynczej dawki 980 mg wystąpiło zmniejszenie liczby białych krwinek i biegunka.

W przypadku przedawkowania, pacjenta należy obserwować oraz zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor kinazy białkowej, kod ATC: L01XE01

#### Mechanizm działania

Imatynib jest inhibitorem kinazy białkowej o niewielkiej masie, który silnie hamuje aktywność kinazy tyrozynowej (KT) Bcr-Abl oraz wiele receptorów kinaz tyrozynowych: Kit, receptor czynnika wzrostu komórek macierzystych (SCF) kodowanego przez protoonkogen c-Kit, receptory domeny dyskoidynowej (DDR1 i DDR2), receptor czynnika stymulującego kolonie (CSF-1R) oraz receptory alfa i beta płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Imatynib może również hamować procesy komórkowe, w aktywacji których pośredniczą wymienione receptory kinaz.

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

Imatynib jest inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej, który silnie hamuje kinazę tyrozynową Bcr-Abl *in vitro*, w komórce oraz *in vivo*. Związek ten w takim samym stopniu wybiórczo hamuje proliferację i wywołuje apoptozę w komórkach linii Bcr-Abl dodatnich, jak i w komórkach białaczkowych świeżo pobranych od pacjentów z CML z dodatnim chromosomem Philadelphia i od pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną (ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia* - ALL) 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 została oceniona 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 fazie przełomu blastycznego. Dodatkowo, w dwóch badaniach I fazy i jednym badaniu II fazy leczono dzieci.

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



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

Głównym parametrem skuteczności był wskaźnik odpowiedzi hematologicznej, określanej 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 uprzednio leczonych). Wskaźnik odpowiedzi hematologicznej był większy wśród pacjentów leczonych dawką 600 mg (33%), w porównaniu z pacjentami leczonymi dawką 400 mg (16%,  $p=0,0220$ ). Oszacowano, że średnia czasu przeżycia w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych oraz pacjentów uprzednio leczonych wynosiła odpowiednio 7,7 i 4,7 miesiąca.

*Limfoidalny przełom blastyczny:* Do badań I fazy włączono ograniczoną liczbę 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 odpowiedź cytogenetyczna	7%
(Potwierdzona <sup>3</sup> odpowiedź cytogenetyczna) [95% CI]	(2%) [0,6–4,4]
Częściowa odpowiedź cytogenetyczna	8%

**<sup>1</sup>Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie odpowiedzi powinny być potwierdzone po  $\geq 4$  tygodniach):**

CHR (ang. Complete Haematological Response): w badaniu 0102 [ $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ , płytki krwi  $\geq 100 \times 10^9/l$ , brak blastów we krwi, blasty w szpiku kostnym  $< 5\%$  i brak pozaszpikowych ognisk białaczki].

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

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

**<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:* W badaniu I fazy dotyczącym ustalenia dawki brało udział 26 dzieci i młodzieży w wieku  $< 18$  lat z CML w fazie przewlekłej ( $n=11$ ) lub z CML w fazie przełomu blastycznego lub z Ph+ ostrymi białaczkami ( $n=15$ ). Pacjenci ci byli uprzednio bardzo intensywnie leczeni: 46% było po

transplantacji szpiku (BMT), a 73% otrzymywało wielolekową chemioterapię. Pacjenci otrzymywali imatynib w dawkach 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./dobę (n=7) i 570 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (n=5). Z 9 pacjentów z CML w fazie przewlekłej i wykonanymi badaniami cytogenetycznymi 4 (44%) i 3 (33%) osiągnęło, odpowiednio, całkowitą i częściową odpowiedź cytogenetyczną, odsetek większej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. MCyR - Major Cytogenetic Response) wynosił 77%.

51 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną i nieleczoną CML w fazie przewlekłej zostało włączonych do otwartego, wieloośrodkowego, badania II fazy z jedną grupą badawczą. Pacjenci otrzymywali imatynib w dawce 340 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę bez przerw bez objawów toksyczności zależnej od dawki. Leczenie imatynibem powodowało szybką całkowitą odpowiedź hematologiczną (ang. CHR- complete haematological response) u 78% pacjentów z nowo zdiagnozowaną CML po 8 tygodniach leczenia. U 65% pacjentów z wysokim współczynnikiem CHR uzyskano całkowitą odpowiedź cytogenetyczną (ang. CCyR – complete cytogenetic response), która jest porównywalna do wyników obserwowanych u dorosłych. Ponadto, w grupie badanej obserwowano częściową odpowiedź cytogenetyczną (ang. PCyR – partial cytogenetic response) u 16% pacjentów, a 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 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 55 lat i starszych 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%). To działanie kliniczne związane było z większym zmniejszeniem ilości transkryptów bcr-abl po 2 tygodniach leczenia pacjentów imatynibem w porównaniu z pacjentami leczonymi chemioterapią (p=0,02). Po indukcji wszyscy pacjenci otrzymywali imatynib oraz chemioterapię konsolidacyjną (patrz Tabela 4), po 8 tygodniach po indukcji ilość transkryptów bcr-abl była identyczna w obu grupach. Jak można było się spodziewać na podstawie projektu badania, nie stwierdzono różnic w czasie trwania remisji, czasie przeżycia bez choroby i całkowitym czasie przeżycia, chociaż 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. Zastosowanie imatynibu w skojarzeniu z chemioterapią indukcyjną (patrz Tabela 4) spowodowało całkowitą odpowiedź hematologiczną u 93% pacjentów (u 147 z 158 pacjentów podlegających ocenie) oraz większą odpowiedź cytogenetyczną u 90% pacjentów (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, wynik okazał się lepszy niż 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>	
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, dni 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> iv., 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 2 × 2 g/m <sup>2</sup> iv. (3 h, co 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; prednizolon 60 mg/m <sup>2</sup> na dobę doustnie
Konsolidacja leczenia	Naprzemienna chemioterapia: duże dawki chemioterapii z MTX 1 g/m <sup>2</sup> iv. (24 h), dzień 1, and Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> iv. (co 12 h), dni 2–3, dla 4 cykli
Leczenie podtrzymujące	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> iv., dzień 1; prednizolon 60 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 1–5
<b>Badanie AUS01</b>	

Leczenie indukcyjno-konsolidacyjne	Schemat Hyper-CVAD: CP 300 mg/m <sup>2</sup> iv. (3 h, co 12 h), dni 1–3; winkrystyna 2 mg iv., dni 4, 11; doksorubicyna 50 mg/m <sup>2</sup> iv. (24 h), dzień 4; DEX 40 mg na dobę 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, co 12 h), dni 2–3 (ogółem 8 cykli leczenia)
Leczenie podtrzymujące	VCR 2 mg iv. co miesiąc przez 13 miesięcy; prednizolon 200 mg doustnie, 5 dni w ciągu miesiąca przez 13 miesięcy
Wszystkie schematy leczenia zawierają stosowanie steroidów jako profilaktykę dla ośrodkowego układu nerwowego.	
Ara-C: arabinozyd cytozyny; CP: cyklofosfamid; DEX: deksametazone; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopuryna; VM26: tenipozyd; VCR: winkrystyna; IDA: idarubicyna; iv.: dożylnie	

*Dzieci i młodzież:* Do badania I2301, będącego otwartym, wieloośrodkowym, nierandomizowanym sekwencyjnym badaniem kohortowym III fazy włączono w sumie 93 dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku od 1 do 22 lat) z Ph (+) ALL, którym podawano imatinib (340 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę) w skojarzeniu z intensywną chemioterapią po leczeniu indukcyjnym. Imatinib podawano z przerwami kohortom 1-5, zwiększając czas trwania i przyspieszając rozpoczęcie leczenia imatinibem w poszczególnych kohortach; przy czym kohorta 1 otrzymywała leczenie imatinibem o najmniejszej intensywności, a kohorta 5 otrzymywała leczenie o największej intensywności (najdłuższy czas trwania liczony w dniach z ciągłym, codziennym podawaniem imatinibu w pierwszych cyklach chemioterapii). Nieprzerwana, codzienna ekspozycja na imatinib na wczesnym etapie leczenia w skojarzeniu z chemioterapią w kohorcie 5 (n=50) spowodowała poprawę 4-letniego przeżycia bez zdarzeń (EFS) w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (n=120), która otrzymywała standardową chemioterapię bez imatinibu (odpowiednio 69,6% w porównaniu z 31,6%). Szacowane 4-letnie przeżycie całkowite (OS) w kohorcie 5 wyniosło 83,6% w porównaniu z 44,8% w historycznej grupie kontrolnej. U 20 z 50 (40%) pacjentów z kohorty 5 dokonano przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

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

Konsolidacja blok 1 (3 tygodnie)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę, iv.): dni 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m <sup>2</sup> pc./dobę, iv.): dni 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> pc./dawka co 3 godz., x 8 dawek/dobę, iv.): dni 1-5 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 6-15 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru IT Metotreksat (dostosowany do wieku): TYLKO dzień 1 Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 8, 15
Konsolidacja blok 2 (3 tygodnie)	Metotreksat (5 g/m <sup>2</sup> pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dzień 1 Leukoworyna (75 mg/m <sup>2</sup> pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m <sup>2</sup> pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek)iii: Dni 2 i 3 Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 1 ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> pc./dawkę co 12 godz. x 4, iv.): dni 2 i 3 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 4-13 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru
Reindukcja blok 1 (3 tygodnie)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę, iv.): dni 1, 8 i 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę w bolusie, iv.): dni 1 i 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> pc./dawkę co 12 godz. x 4 dawki, iv.): dni 3 i 4 PEG-ASP (2500 j.m./m <sup>2</sup> pc., im.): dzień 4 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 5-14 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 15
Intensyfikacja blok 1 (9 tygodni)	DEX (6 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę, po.): dni 1-7 i 15-21 Metotreksat (5 g/m <sup>2</sup> pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dni 1 i 15 Leukoworyna (75 mg/m <sup>2</sup> pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m <sup>2</sup> pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek)iii: Dni 2, 3, 16 i 17

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

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

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

*Nawracająca/oporna na leczenie Ph+ ALL:* Po podaniu imatynibu w monoterapii pacjentom z nawracającą/oporną na leczenie Ph+ ALL u 53 z 411 pacjentów, u których odpowiedź była możliwa do oceny, wskaźnik odpowiedzi hematologicznej wyniósł 30% (9% odpowiedzi całkowitej), a wskaźnik większej odpowiedzi cytogenetycznej wyniósł 23%. (Istotne jest, że 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 wynosiła 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), w którym badano imatynib w różnorodnych populacjach pacjentów z zagrażającymi życiu chorobami związanymi z kinazą białkowo-tyrozynową Abl, Kit lub PDGFR. W badaniu tym uczestniczyło 7 pacjentów z MDS/MPD leczonych imatynibem w dawce 400 mg 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 wynosił od 20 do 72 lat. Ponadto, opisano przypadki kolejnych 24 pacjentów z MDS/MPD 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 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 rearanżacją genu PDGFR (5 pacjentów z badania B2225). 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 nieprawidłowości 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). Całkowity czas przeżycia od chwili postawienia rozpoznania wynosi 65 miesięcy (zakres 25-234). Podawanie imatynibu pacjentom bez translokacji genów zazwyczaj nie daje poprawy.

Nie ma kontrolowanych badań z udziałem dzieci i młodzieży z MDS/MPD. W 4 publikacjach opisano 5 pacjentów z MDS/MPD i rearanżacjami genu PDGFR. Wiek tych pacjentów mieścił się w zakresie od 3 miesięcy do 4 lat, a imatynib podawano w dawce wynoszącej 50 mg na dobę lub w dawkach wynoszących od 92,5 do 340 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę. U wszystkich pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną, odpowiedź cytogenetyczną i (lub) odpowiedź kliniczną.

#### Badania kliniczne w HES/CEL

Przeprowadzono jedno otwarte, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy (badanie B2225), w którym badano imatynib w różnych populacjach pacjentów z zagrażającymi życiu chorobami związanymi z kinazą białkowo-tyrozynową Abl, Kit lub PDGFR. W badaniu tym 14 pacjentów z HES/CEL otrzymywało imatynib w dawce od 100 mg do 1 000 mg na dobę. Kolejnych 162 pacjentów z HES/CEL opisano w 35 opublikowanych opisach przypadków i seriach przypadków, którzy otrzymywali imatynib w dawce od 75 do 800 mg na dobę. Nieprawidłowości 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 wykrytą kinazą fuzyjną FIP1L1-PDGFR $\alpha$  uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną utrzymującą się przez wiele miesięcy (zakres od 1+ do 44+ miesięcy do czasu publikacji). Jak opisano w ostatnio opublikowanej publikacji, 21 ze 65 pacjentów również uzyskało całkowitą remisję molekularną, przy medianie czasu trwania obserwacji wynoszącej 28 miesięcy (zakres 13-67 miesięcy). Wiek tych pacjentów wynosił od 25 do 72 lat. Ponadto, w opisach przypadków badacze przedstawili dane o poprawie objawów i innych zaburzeń funkcji narządów. Poprawa dotyczyła serca, układu nerwowego, skóry/tkanki podskórnej, układu oddechowego/klatki piersiowej/śródpiercia, układu mięśniowo-szkieletowego/tkanki łącznej/naczyń krwionośnych oraz przewodu pokarmowego.

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

#### Badania kliniczne w DFSP

Przeprowadzono jedno otwarte, 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 wynosił od 23 do 75 lat. Byli to pacjenci z DFSP z przerzutami i miejscową wznową po wstępnej resekcji, którzy w chwili włączenia do badania zostali uznani jako niekwalifikujący się do ponownej resekcji. Wstępne dowody skuteczności imatynibu 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 imatynibem w dawce 400 mg na dobę (4 przypadki) lub 800 mg na dobę (1 przypadek). Z pięciu (5) pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie, u 3 uzyskano całkowitą odpowiedź, a u 2 – odpowiedź 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.

Nie ma kontrolowanych badań z udziałem dzieci i młodzieży z DFSP. W 3 publikacjach opisano 5 pacjentów z DFSP i rearanżacjami genu PDGFR. Byli to pacjenci w wieku od noworodka do 14 lat, a imatynib podawano w dawce 50 mg na dobę lub w dawkach wynoszących od 400 do 520 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę. U wszystkich pacjentów uzyskano częściową i (lub) całkowitą odpowiedź.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Farmakokinetyka imatynibu

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

### Wchłanianie

Średnia bezwzględna dostępność biologiczna imatynibu wynosi 98%. Po podaniu doustnym stwierdzono dużą międzyosobniczą zmienność wartości AUC imatynibu w osoczu pacjentów. W

przypadku podania imatynibu z wysokotłuszczowym posiłkiem, stopień wchłaniania imatynibu był minimalnie zmniejszony (11% obniżenie  $C_{max}$  i wydłużenie  $t_{max}$  o 1,5 h), z niewielkim zmniejszeniem AUC (7,4%) w porównaniu do pacjentów przyjmujących imatynib na czczo. Nie badano wpływu uprzedniej operacji w obrębie przewodu pokarmowego na wchłanianie imatynibu.

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

Imatynib i jego N-demetylowy metabolit stanowią łącznie około 65% radioaktywności we krwi ( $AUC_{(0-48h)}$ ). Pozostała część radioaktywności we krwi była związana z obecnymi w mniejszej ilości metabolitami.

Wyniki badań *in vitro* wykazały, że CYP3A4 jest głównym enzymem z grupy ludzkiego cytochromu P450 biorącym udział w metabolizmie imatynibu. Z leków, które mogą być stosowane jednocześnie z imatynibem (acetaminofen, acyklowir, allopurynol, amfoterycyna, cytarabina, erytromycyna, flukonazol, hydroksymocznik, norfloksacyna, penicylina V) tylko erytromycyna ( $IC_{50}=50 \mu\text{mol/l}$ ) i flukonazol ( $IC_{50}=118 \mu\text{mol/l}$ ) hamowały metabolizm imatynibu w stopniu, który może mieć kliniczne znaczenie.

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem standardowych substratów CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4/5 wykazano, że imatynib jest inhibitorem kompetycyjnym tych izoenzymów. Wartości  $K_i$  w mikrosomach izolowanych z ludzkiej wątroby wynosiły odpowiednio 27; 7,5 i 7,9  $\mu\text{mol/l}$ . Maksymalne stężenie imatynibu w osoczu pacjentów wynosi 2–4  $\mu\text{mol/l}$ . 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 ( $K_i = 34,7 \mu\text{mol/l}$ ) hamuje metabolizm paklitakselu. Ta wartość  $K_i$  jest dużo większa niż oczekiwane stężenie imatynibu w osoczu pacjentów i dlatego nie należy spodziewać się interakcji po równoczesnym podaniu 5-fluorouracylu lub paklitakselu z imatynibem.

### Eliminacja

W oparciu o wykrywanie związku(ów) po doustnym podaniu znakowanego  $^{14}\text{C}$ -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 niezmienionej (5% z moczem, 20% z kałem), pozostałą część stanowią metabolity.

### Właściwości farmakokinetyczne w osoczu

Po doustnym podaniu leku zdrowym ochotnikom, okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) wynosił około 18 godzin, co wskazywałoby, że podawanie imatynibu raz na dobę jest właściwe. Po podaniu doustnym imatynibu obserwowano liniowy proporcjonalny do dawki wzrost średnich wartości AUC zgodnie ze wzrastającymi dawkami w zakresie od 25 mg do 1 000 mg. Nie odnotowano zmian farmakokinetyki imatynibu po wielokrotnym podawaniu, a kumulacja imatynibu w organizmie była 1,5–2,5-krotnie większa w stanie równowagi, kiedy imatynib 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 nie ma wpływu na właściwości farmakokinetyczne imatynibu.

#### Farmakokinetyka u dzieci

Tak jak u dorosłych pacjentów, imatynib był szybko wchłaniany po podaniu doustnym dzieciom i młodzieży biorącym udział zarówno w badaniach I jak i II fazy. Po podaniu dawek dobowych w zakresie od 260 do 340 mg/m<sup>2</sup> pc. uzyskano taką samą ekspozycję jak odpowiednio po dawkach 400 mg i 600 mg podanych dorosłym pacjentom. Porównanie AUC<sub>(0-24)</sub> w 8. i 1. dniu podawania dawki 340 mg/m<sup>2</sup> pc. wykazało 1,7-krotną kumulację imatynibu po wielokrotnym podaniu raz na dobę.

W oparciu o zbiorczą analizę farmakokinetyki w populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniami hematologicznymi (CML, Ph+ ALL lub innymi zaburzeniami hematologicznymi leczonymi imatynibem) stwierdzono, że klirens imatynibu wzrasta wraz ze wzrostem powierzchni ciała (pc.). Po dokonaniu korekty względem pc. inne parametry demograficzne, takie jak wiek, masa ciała i wskaźnik masy ciała nie miały klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na imatynib. Analiza potwierdziła, że ekspozycja na imatynib u dzieci i młodzieży otrzymujących dawkę 260 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na dobę (nie więcej niż 400 mg raz na dobę) lub 340 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na dobę (nie więcej niż 600 mg raz na dobę) była podobna do ekspozycji u pacjentów dorosłych, którzy otrzymywali imatynib w dawce 400 mg lub 600 mg raz na dobę.

#### Zaburzenia czynności narządów

Imatynib i jego metabolity nie są w znaczącym stopniu wydalane przez nerki. Pacjenci z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek wykazują większy całkowity wpływ imatynibu zawartego w osoczu na organizm niż pacjenci z prawidłową czynnością nerek. Jest to zwiększenie średnio 1,5- do 2-krotne, co związane jest z 1,5-krotnym zwiększeniem w osoczu stężenia AGP, białka, z którym silnie wiąże się imatynib. Ponieważ imatynib jest tylko w nieznacznym stopniu wydalany przez nerki, klirens wolnego imatynibu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest prawdopodobnie zbliżony do klirensu u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

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

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

W badaniach toksyczności u szczurów, psów i małp po podaniu wielokrotnym stwierdzono zmiany hematologiczne o nasileniu łagodnym do umiarkowanego. U szczurów i psów wystąpiły również zmiany w szpiku.

U szczurów i psów narządem docelowym była wątroba. U obu gatunków stwierdzono łagodne do umiarkowanego zwiększenie aktywności aminotransferaz i nieznaczne zmniejszenie stężenia

cholesterolu, triglicerydów, białka całkowitego i albumin. Nie stwierdzono zmian histopatologicznych w wątrobie szczurów. U psów, którym podawano imatynib przez 2 tygodnie obserwowano ciężkie uszkodzenie wątroby ze zwiększeniem aktywności enzymów wątrobowych, martwicą komórek wątrobowych, martwicą w obrębie przewodów żółciowych i rozrostem w obrębie przewodów żółciowych.

U małp, którym podawano imatynib przez 2 tygodnie obserwowano uszkodzenie nerek z ogniskową mineralizacją, rozszerzeniem cewek nerkowych i zwyrodnieniem cewek nerkowych. U kilku małp stwierdzono zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) i kreatyniny. U szczurów, po podaniu dawki  $\geq 6$  mg/kg przez 13 tygodni, obserwowano rozrost przejściowego nabłonka brodawek nerkowych i pęcherza moczowego, bez zmian parametrów w surowicy i moczu. W czasie długotrwałego podawania imatynibu stwierdzono zwiększenie częstości zakażeń oportunistycznych.

W 39-tygodniowym badaniu na małpach, dawkę NOAEL (ang. No Observed Adverse Effect Level, czyli dawkę przy której nie obserwowano działań niepożądanych) ustalono dla najmniejszej dawki imatynibu 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.

Nie wykazano działania genotoksycznego w badaniu *in vitro* komórek bakteryjnych (test Ames), w badaniu *in vitro* komórek ssaków (chłoniaka mysiego) oraz w badaniu mikrojądrowym *in vivo* u szczurów. Działanie genotoksyczne wykazano 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 podana szczurom była mniej więcej równa maksymalnej zalecanej dawce 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 utraty płodów po implantacji 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 (dawka, po której nie ma objawów działań niepożądanych) zarówno dla matek potomstwa, jak i pokolenia F1 wynosiła 15 mg/kg mc./dobę (jedna czwarta maksymalnej dawki stosowanej u ludzi wynoszącej 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 na dobę) w przeliczeniu na powierzchnię ciała. Działanie teratogenne dotyczyło: częściowego lub całkowitego braku kości czaszki, przepukliny mózgowej, całkowitego lub częściowego braku kości czołowej i braku kości ciemieniowej. Działania takiego nie obserwowano po dawkach  $\leq 30$  mg/kg.

W badaniu toksykologicznym, prowadzonym na młodych rozwijających się szczurach (dzień 10-70 po porodzie), nie wykazano żadnego nowego toksycznego wpływu na narządy docelowe w odniesieniu

do znanych narządów docelowych u dorosłych szczurów. W badaniu toksykologicznym na młodych osobnikach obserwowano wpływ na wzrost, opóźnienie otwarcia pochwy i separacji napletka, przy około 0,3 do 2-krotności przeciętnej pediatrycznej ekspozycji po podaniu największej zalecanej dawki 340 mg/m<sup>2</sup> pc. Ponadto u młodych zwierząt (w fazie usamodzielniania się) obserwowano śmiertelność przy około 2-krotności przeciętnej pediatrycznej ekspozycji po podaniu największej zalecanej dawki 340 mg/m<sup>2</sup> pc.

W 2-letnim badaniu rakotwórczego działania imatynibu na szczury podawanie dawek 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 wykazało, że główną przyczyną śmierci lub powodem uśmiercenia zwierząt laboratoryjnych były kardiomiopatia (u szczurów obu płci), przewlekła postępująca choroba nerek (u samic szczurów) oraz brodawczak gruczołu napletkowego. Narządami, w których docelowo obserwowano zmiany nowotworowe były nerki, pęcherz moczowy, cewka moczowa, gruczoł napletkowy i łechtaczkowy, jelito cienkie, przytarczyce, nadnercza oraz dno żołądka.

Przypadki brodawczaka/raka gruczołów napletkowych/łechtaczkowych odnotowano po podaniu dawek od 30 mg/kg mc./dobę, co stanowi odpowiednio około 0,5 lub 0,3-krotność dobowej ekspozycji na imatynib u ludzi (na podstawie AUC) odpowiednio po podaniu dawki 400 mg/dobę lub 800 mg/dobę, oraz 0,4-krotność dobowej ekspozycji na imatynib 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 nowotworów rdzenia 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 imatynib u ludzi (na podstawie AUC) odpowiednio po podaniu dawki 400 mg/dobę lub 800 mg/dobę oraz 1,2-krotność dobowej ekspozycji na imatynib 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 30 mg/kg mc./dobę.

Mechanizm oraz znaczenie danych z badań rakotwórczości prowadzonych na szczurach dla ludzi nie zostały jeszcze wyjaśnione.

Do zmian nienowotworowych nieobserwowanych we wcześniejszych badaniach nieklinicznych należały zmiany w układzie sercowo-naczyniowym, w trzustce, w narządach układu wewnątrzwydzielniczego i w zębach. Najważniejsze zmiany to przerost mięśnia sercowego i rozstrzeń jam serca, prowadzące u niektórych zwierząt do objawów niewydolności serca.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna

Hydroksypropyloceluloza niskopodstawiona

Powidon

Krospowidon (Typ A)

Krzemionka koloidalna, bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza

Makrogol 400

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

## **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/PE/PVDC/Aluminium

Dostępne wielkości opakowań.

10, 30, 60 lub 90 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak szczególnych wymagań.

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

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Hvězdova 1716/2b

140 78 Praga 4

Republika Czeska

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

Pozwolenie nr 20985

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

21.02.2013

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

29.06.2015