

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Koanaa 80 mg/ml belsőleges oldat

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

80 mg imatinibnek megfelelő imatinib-mezilátot tartalmaz 1 ml oldatban.

Ismert hatású segédanyag(ok)

0,2 mg nátrium-benzoátot (E211) és 100 mg folyékony maltitot (E965) tartalmaz 1 ml oldatban.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat.

Áttetsző sárga vagy barnássárga színű oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Imatinib Koanaa terápiás javallatai:

- újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma (bcr-abl) pozitív (Ph+) krónikus myeloid leukaemiás (CML) felnőttek, gyermekek és serdülők kezelése, akiknek a csontvelő transzplantáció elsővonalbeli kezelésként nem jön szóba.
- Ph+ CML-es, sikertelen alfa interferon-kezelésen átesett krónikus fázisban, valamint akcelerált fázisban vagy blasztos krízisben levő felnőttek, gyermekek és serdülők kezelése.
- újonnan diagnosztizált Philadelphia-kromoszóma pozitív akut lymphoblastos leukaemiás (Ph+ ALL) felnőttek, gyermekek és serdülők kezelése, kemoterápiával kiegészítve.
- recidivált vagy refrakter Ph+ ALL-es felnőtt betegek kezelése, monoterápiaként.
- PDGFR („platelet derived growth factor receptor”) génátrendeződéssel társuló myelodysplasiás/myeloproliferatív betegségben (MDS/MPD) szenvedő felnőtt betegek kezelése.
- FIP1L1-PDGFR α átrendeződéssel járó, előrehaladott hypereosinophilia szindrómában (HES) és/vagy krónikus eosinophiliás leukaemiában (CEL) szenvedő felnőttek kezelése.

Az Imatinib Koanaa hatása a csontvelő-transzplantáció kimenetelére még nincs meghatározva.

Az Imatinib Koanaa alkalmazása javallott:

- felnőttek Kit (CD 117) pozitív, nem reszekábilis és/vagy metasztatikus malignus gastrointestinalis stromalis daganatainak (GIST) kezelésére.
- olyan felnőtt betegek Kit (CD 117) pozitív gastrointestinalis stromalis daganatainak (GIST) reszekcióját követő adjuváns kezelésére, akiknél jelentős a relapszus kockázata. Nem kaphatnak adjuváns kezelést azok a betegek, akiknél a kiújulás kockázata alacsony vagy nagyon alacsony.
- nem reszekábilis dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), valamint recidiváló és/vagy metasztatikus DFSP-ben szenvedő, műtétre nem alkalmas felnőtt betegek kezelésére.

Felnőtt és gyermekgyógyászati betegeknél az Imatinib Koanaa hatékonyságát CML-ben a komplett hematológiai és cytogenetikai válaszarány és a progressziómentes túlélés, Ph+ ALL-ben és MDS/MPD-ben a hematológiai és cytogenetikai válaszarány, HES/CEL-ben a hematológiai válaszarány, nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben és DFSP-ben szenvedő felnőtteknél az

objektív válaszarány, a GIST adjuváns kezelésében pedig a kiújulás-mentes túlélés határozza meg. PDGFR génátrendeződéssel társuló MDS/MPD-ben szenvedő betegek Imatinib Koanaa-kezelésére vonatkozóan nagyon korlátozott számú tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont).

Az újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML kivételével nincsenek olyan kontrollos vizsgálatok, amelyek klinikai előnyt, vagy meghosszabbodott túlélést igazolnának e betegségek bármelyikében.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát - a betegségtől függően - a hematológiai malignitások vagy malignus sarcomák kezelésében jártas orvosnak kell megkezdenie.

Adagolás CML-es felnőttek számára

A krónikus fázisban levő CML-es felnőtt betegeknek az Imatinib Koanaa ajánlott adagja 400 mg/nap. A CML krónikus fázisa az alábbi kritériumok egyidejű előfordulásakor áll fenn: blastsejtek előfordulása < 15% a vérben és a csontvelőben, basophil sejtek előfordulása a perifériás vérképben < 20%, thrombocytaszám: > 100 × 10⁹/l.

Akcelerált fázisban levő felnőtt betegeknek az Imatinib Koanaa ajánlott adagja 600 mg/nap. Akcelerált fázisról beszélünk az alábbi kritériumok bármelyikének fennállásakor: blastsejtek előfordulása a vérben vagy a csontvelőben ≥ 15%, de < 30%, blastsejtek és promyelocyták együttes előfordulása a vérben vagy a csontvelőben ≥ 30% (feltéve, hogy a blastsejtek száma < 30%), a basophil sejtek előfordulása a perifériás vérképben ≥ 20%, thrombocytaszám < 100 × 10⁹/l a terápiától függetlenül.

Blasztos krízisben levő felnőtt betegeknek az Imatinib Koanaa ajánlott adagja 600 mg/nap. Blasztos krízisről beszélünk, ha a blastsejtek száma a vérben vagy a csontvelőben ≥ 30%, vagy hepatosplenomegálián kívül más extramedulláris betegség áll fenn.

A kezelés időtartama: klinikai vizsgálatokban az Imatinib Koanaa-kezelést a betegség progressziójáig folytatták. A kezelés leállításának hatását, ha az a teljes cytogenetikai válasz elérése után történt, nem vizsgálták.

Krónikus fázisban lévő betegeknél a dózis 400 mg-ról 600 mg-ra vagy 800 mg-ra, akcelerált fázisban, ill. blasztos krízisben pedig 600 mg-ról a maximális 800 mg-ra (naponta 2 × 400 mg formájában) emelhető, ha nincs súlyos mellékhatás, ill. súlyos – nem a leukaemiával összefüggő – neutropenia vagy thrombocytopenia az alábbi esetekben: betegség-progresszió (bármikor); legalább 3 hónapos kezelés után sincs megfelelő hematológiai válasz; 12 hónapos kezelés után sincs cytogenetikai válasz; vagy a korábban elért hematológiai és/vagy cytogenetikai válasz megszűnése. Dózisemeléskor a betegek szoros monitorozása szükséges, mivel magasabb dózisokban a mellékhatások előfordulásának kockázata fokozódik.

Adagolás CML-es gyermekek számára

Gyermekek adagja a testfelszín (mg/m²) alapján számolandó. Gyermekek krónikus, ill. előrehaladott fázisú CML-ében napi 340 mg/m² adag javasolt (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg-ot). A kezelés napi egyszeri vagy alternatívaként a napi adag 2 (reggeli és esti) részre osztott bevitelével történhet. Az adagolási javaslat jelenleg még kisszámú pediátriai kezelt adatára támaszkodik (lásd 5.1 és 5.2 pont). 2 éves kor alatti gyermekek kezelésére vonatkozóan nincs tapasztalat.

A napi adag 340 mg/m²-ről 570 mg/m²-ra (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg-ot) emelhető, ha nincs súlyos mellékhatás, ill. súlyos – nem a leukaemiával összefüggő – neutropenia vagy thrombocytopenia az alábbi esetekben: betegség-progresszió (bármikor); legalább 3 hónapos kezelés után sincs megfelelő hematológiai válasz; 12 hónapos kezelés után sincs cytogenetikai válasz; vagy a korábban elért hematológiai és/vagy cytogenetikai válasz megszűnése. Dózisemeléskor a betegek szoros monitorozása szükséges, mivel magasabb dózisokban a mellékhatások előfordulásának kockázata fokozódik.

Adagolás Ph+ALL-es felnőtt betegek számára

Ph+ALL-ben szenvedő felnőtt betegeknek az Imatinib Koanaa ajánlott adagja 600 mg/nap. A kezelést minden fázisban az ezen körkép kezelésében jártas hematológus szakorvos felügyelje.

Kezelési protokoll: a rendelkezésre álló adatok alapján az Imatinib Koanaa hatékonyan és biztonságosan adható újonnan diagnosztizált Ph+ ALL-es felnőtt betegeknek kemoterápiával egyidejűleg a kemoterápia indukciós, konszolidációs és fenntartó fázisában (lásd 5.1 pont) 600 mg/nap adagban. Az Imatinib Koanaa-kezelés időtartama a választott kezelési program függvényében változhat, de a hosszabb Imatinib Koanaa-kezelés általában jobb eredményekkel járt.

Recidiváló vagy refrakter Ph+ ALL-ben szenvedő felnőtt betegek esetében az Imatinib Koanaa monoterápia 600 mg/nap adaggal biztonságos, hatékony és a betegség progressziójáig alkalmazható.

Adagolás Ph+ALL-es gyermekek számára

Gyermekeknél az adagolást a testfelszín alapján kell kiszámolni (mg/m^2). A Ph+ALL-ben szenvedő gyermekeknél napi $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ -es dózis javasolt (ami nem haladja meg a 600 mg -os összdózist).

Adagolás MDS/MPD-ben

MDS/MPD-ben szenvedő felnőtt betegeknek az Imatinib Koanaa ajánlott adagja 400 mg/nap.

A kezelés időtartama: Az ez ideig elvégzett egyetlen klinikai vizsgálatban az Imatinib Koanaa-kezelést a betegség progressziójáig folytatták (lásd 5.1 pont). Az analízis időpontjában a kezelés időtartamának mediánértéke 47 hónap (24 nap - 60 hónap) volt.

Adagolás HES/CEL-ben

HES/CEL-ben szenvedő felnőtt betegeknek az Imatinib Koanaa ajánlott adagja 100 mg/nap.

Amennyiben az eredmények értékelése a terápiás válasz elégtelenségét mutatja, gyógyszer mellékhatások hiányában megfontolható az adag 100 mg-ról 400 mg-ra történő emelése.

A kezelést mindaddig folytatni kell, amíg az a beteg számára előnyös.

Adagolás a GIST-ben

Nem műthető és/vagy metasztatikus malignus GIST-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére az Imatinib Koanaa ajánlott napi adagja 400 mg.

Kevés adat áll rendelkezésre olyan betegekről, akiknek az adagját 400 mg-ról 600 mg-ra vagy 800 mg-ra emelték a kisebb dózis mellett észlelt progresszió miatt (lásd 5.1 pont).

A kezelés időtartama: GIST betegek klinikai vizsgálataiban az Imatinib Koanaa-kezelés a betegség progressziójáig tartott. A kiértékelés idején a kezelés medián ideje 7 hónap (7 nap-13 hónap) volt. A kezelés leállításának hatását, ha az a terápiás válasz elérése után történt, nem vizsgálták.

Felnőtt betegeknél adjuváns kezelésre a GIST reszekcióját követően az Imatinib Koanaa javasolt adagja napi 400 mg. A kezelés optimális időtartamát még nem állapították meg. Az indikációt alátámasztó klinikai vizsgálatokban a kezelés hossza 36 hónap volt (lásd 5.1 pont).

Adagolás DFSP-ben

DFSP-ben szenvedő felnőtt betegeknek az Imatinib Koanaa ajánlott adagja 800 mg/nap.

Dózismódosítás mellékhatások esetén

Nem hematológiai mellékhatások

Ha súlyos, nem hematológiai mellékhatás lép fel az Imatinib Koanaa-kezelés során, a kezelést fel kell függeszteni, amíg az állapot nem rendeződik. Ezután a kezelés szükség szerint újrakezeshető az esemény kezdeti súlyosságától függően.

Ha a bilirubinszint növekedése meghaladja a helyi normálérték felső határának (IULN) háromszorosát, vagy a máj transzaminázok esetében az IULN ötszörösét, az Imatinib Koanaa-kezelést fel kell függeszteni addig, amíg a bilirubinszint lecsökken az IULN kevesebb mint 1,5-szeresére és a transzamináz érték az IULN kevesebb mint 2,5-szeresére. Az Imatinib Koanaa terápia ekkor csökkentett napi dózissal folytatható. Felnőttek esetében a dózis 400 mg-ról 300 mg-ra, 600 mg-ról 400 mg-ra vagy 800 mg-ról 600 mg-ra, gyermekeknél pedig 340 mg/m²/napról 260 mg/m²/napra csökkentendő.

Hematológiai mellékhatások

Súlyos neutropenia és thrombocytopenia esetén adagcsökkentés vagy a kezelés megszakítása javasolt az alábbi táblázat szerint.

Dózismódosítás neutropenia és thrombocytopenia esetén:

HES/CEL (kezdő adag 100 mg)	ANC < 1,0 × 10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám < 50 × 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Állítsa le az Imatinib Koanaa-kezelést, amíg az ANC ≥ 1,5 × 10⁹/l és a thrombocytaszám ≥ 75 × 10⁹/l. 2. Kezdje újra az Imatinib Koanaa-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal.
CML krónikus fázis, MDS/MPD és GIST (kezdő adag 400 mg) HES/CEL (400 mg-os adag)	ANC < 1,0 × 10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám < 50 × 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Állítsa le az Imatinib Koanaa-kezelést, amíg az ANC ≥ 1,5 × 10⁹/l és a thrombocytaszám ≥ 75 × 10⁹/l. 2. Kezdje újra az Imatinib Koanaa-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal. 3. Ha az ANC ismét < 1,0 × 10⁹/l, és/vagy a thrombocytaszám ismét < 50 × 10⁹/l, az 1. pont szerint járjon el, majd az Imatinib Koanaa-kezelést 300 mg-ra csökkentett adaggal kezdje újra.
Gyermek- és serdülőkori CML krónikus fázis (340 mg/m ² adagban)	ANC < 1,0 × 10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám < 50 × 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Állítsa le az Imatinib Koanaa-kezelést, amíg az ANC ≥ 1,5 × 10⁹/l és a thrombocytaszám ≥ 75 × 10⁹/l. 2. Kezdje újra az Imatinib Koanaa-kezelést a korábban (azaz a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal. 3. Ha az ANC ismét < 1,0 × 10⁹/l és/vagy a thrombocytaszám < 50 × 10⁹/l, az 1. pont szerint járjon el, majd az Imatinib Koanaa-kezelést 260 mg/m²-ra csökkentett adaggal kezdje újra.
CML akcelerált fázis és blastos krízis és Ph+ ALL (kezdő adag: 600 mg)	^a ANC < 0,5 × 10 ⁹ /l és/vagy thrombocytaszám < 10 × 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopeniát nem a leukaemia okozza-e (csontvelő aspiratio vagy biopsia). 2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse az Imatinib Koanaa adagját 400 mg-ra. 3. Ha a cytopenia 2 héten át tart, csökkentse tovább az adagot 300 mg-ra. 4. Ha a cytopenia 4 héten át tart és továbbra sem a

		leukaemiával kapcsolatos, állítsa le az Imatinib Koanaa-kezelést, amíg az ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ és a thrombocytaszám $\geq 20 \times 10^9/l$ lesz, majd kezdje újra a kezelést 300 mg-mal.
Gyermek-és serdülőkori CML akcelerált fázis és blasztos krízis (kezdő adag: 340 mg/m ²)	^a ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> Ellenőrizni kell, hogy a cytopeniát nem a leukaemia okozza-e (csontvelő aspiratio vagy biopsia). Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse az Imatinib Koanaa adagját 260 mg/m²-re. Ha a cytopenia 2 héten át tart, csökkentse tovább 200 mg/m²-re. Ha a cytopenia 4 héten át tart és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le az Imatinib Koanaa-kezelést, amíg az ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ és a thrombocytaszám $\geq 20 \times 10^9/l$ lesz, majd kezdje újra a kezelést 200 mg/m²-rel.
DFSP (800 mg-os adagban)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> Állítsa le az Imatinib Koanaa-kezelést, amíg az ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ és thrombocytaszám $\geq 75 \times 10^9/l$. Kezdje újra az Imatinib Koanaa-kezelést 600 mg-os adaggal. Ha az ANC ismét $< 1,0 \times 10^9/l$, és/vagy a thrombocytaszám ismét $< 50 \times 10^9/l$, az 1. pont szerint járjon el, majd az Imatinib Koanaa-kezelést 400 mg-ra csökkentett adaggal kezdje újra.
ANC = abszolút neutrofilszám ^a legalább egy hónapos kezelés után		

Speciális betegcsoportok

Alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél: 2 éves kor alatti CML-ben szenvedő gyermekek és 1 éves kor alatti Ph+ALL-ben szenvedő gyermekek esetében nincs tapasztalat (lásd 5.1 pont).

MDS/MPD-ben, DFSP-ben, GIST-ben, illetve HES/CEL-ben szenvedő gyermekek esetében nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

Az imatinib biztonságosságát és hatásosságát MDS/MPD, DFSP, GIST és HES/CEL-ben szenvedő, 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél klinikai vizsgálatokban nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló, publikált adatok leírata az 5.1 pontban van összefoglalva, de nincs az adagolásra vonatkozó javallat.

Májjelégtelenség: Az imatinib főként a májon keresztül metabolizálódik. Enyhe, mérsékelt vagy súlyos mértékben károsodott májfunkciójú betegek esetében a legkisebb javasolt adag (napi 400 mg) alkalmazandó. Az adag csökkenthető, ha a beteg nem jól tolerálja (lásd 4.4, 4.8, és 5.2 pontok).

A májkárosodás osztályozása:

Májkárosodás	Májfunkciós vizsgálatok
Enyhe	Összbilirubin: = 1,5 ULN GOT: > ULN (lehet normális vagy < ULN, ha az összbilirubin > ULN)
Mérsékelt	Összbilirubin: > 1,5–3,0 ULN GOT: bármennyi

Súlyos	Összbilirubin: > 3–10 ULN GOT: bármennyi
--------	---

ULN = az adott intézményben alkalmazott normál tartomány felső határa

GOT = glutaminsav-oxálecetsav transzamináz

Veseelégtelenség: A vesekárosodásban szenvedő vagy dializált betegek kezelését a legalacsonyabb ajánlott kezdő adaggal (400 mg) kell megkezdeni. Ezeknél a betegeknél azonban fokozott óvatosság ajánlott. Az adag csökkenthető, ha a beteg nem jól tolerálja. Ha a beteg tolerálja, hatástalanság esetén az adag emelhető (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Idősek: nem végeztek specifikus vizsgálatokat az imatinib farmakokinetikájára vonatkozóan időseknel. Klinikai vizsgálatokban, felnőtt kezeltékben - amelyekben több mint 20%-ban 65 éves, illetve idősebb betegek vettek részt - nem tapasztaltak jelentős, korhoz kötött farmakokinetikai különbségeket. Nem szükséges specifikus dózismódosítás időskorban.

Az alkalmazás módja

Az Imatinib Koanaa belsőleges oldat kizárólag szájon át történő bevételre szolgál.

Az alábbi táblázat megadja, hogy az Imatinib 80 mg / ml belsőleges oldat orvos által előírt adagjának beadásához mennyi belsőleges oldatot kell kimérni:

Adag (mg)	Teljes oldat (ml)	Adag (mg)	Teljes oldat (ml)	Adag (mg)	Teljes oldat (ml)	Adag (mg)	Teljes oldat (ml)
100 mg	1,25 ml	280 mg	3,5 ml	460 mg	5,75 ml	640 mg	8 ml
120 mg	1,5 ml	300 mg	3,75 ml	480 mg	6 ml	660 mg	8,25 ml
140 mg	1,75 ml	320 mg	4 ml	500 mg	6,25 ml	680 mg	8,5 ml
160 mg	2 ml	340 mg	4,25 ml	520 mg	6,5 ml	700 mg	8,75 ml
180 mg	2,25 ml	360 mg	4,5 ml	540 mg	6,75 ml	720 mg	9 ml
200 mg	2,5 ml	380 mg	4,75 ml	560 mg	7 ml	740 mg	9,25 ml
220 mg	2,75 ml	400 mg	5 ml	580 mg	7,25 ml	760 mg	9,5 ml
240 mg	3 ml	420 mg	5,25 ml	600 mg	7,5 ml	780 mg	9,75 ml
260 mg	3,25 ml	440 mg	5,5 ml	620 mg	7,75 ml	800 mg	10 ml

Gyermekeknek a kiszámított adagjukhoz legközelebb eső fenti adag, milliliterben megadott mennyiségét kell adni.

Az előírt adagot per os, étkezés közben, egy nagy pohárnyi vízzel kell bevenni, a gyomor-bélrendszeri irritáció kockázatának csökkentése érdekében. A 400 mg-os és 600 mg-os adagokat naponta egyszer kell adagolni, míg a 800 mg-os napi adagot két részre elosztva, reggel és este kell bevenni.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Ha az Imatinib Koanaa-et egyéb gyógyszerkészítményekkel adják egyidejűleg, számolni kell a gyógyszerkölsönhatások kialakulásának lehetőségével. Elővigyázatosság szükséges, ha az Imatinib Koanaa-et proteáz-inhibitorokkal, azol-típusú gombaellenes szerekkel, egyes makrolidokkal (lásd 4.5

pont), szűk terápiás ablakú CYP3A4-szubsztráttal (pl. ciklosporin, pimozid, takrolimus, szirolimusz, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel, kinidin) vagy warfarinnal és egyéb kumarin-származékokkal együtt szedik (lásd 4.5 pont).

Az imatinib és a CYP3A4-et indukáló gyógyszerek (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál, vagy *Hypericum perforatum*, másnéven közönséges orbáncfű) egyidejű alkalmazásakor jelentősen csökkenhet az Imatinib Koanaa expozíció, potenciálisan fokozva a terápiás elégtelenség kockázatát. Ezért kerülni kell az erős CYP3A4 induktorok és az imatinib egyúttadását (lásd 4.5 pont).

Hypothyreosis

Thyreoidectomián átesett, levotiroxin-pótlás alatt álló betegek Imatinib Koanaa-kezelése során beszámoltak hypothyreosis klinikai tüneteivel járó esetekről (lásd 4.5 pont). Ebben a betegcsoportban a pajzsmirigyserkentő-hormon (TSH) szinteket szorosan ellenőrizni kell.

Hepatotoxicitás

Az Imatinib Koanaa főként a májon keresztül metabolizálódik, csak 13%-a ürül a vesén keresztül. Enyhe, mérsékelt vagy súlyos mértékben károsodott májfunkciójú betegeknél a perifériás vértépet és a májenzimeket gondosan monitorozni kell (lásd 4.2, 4.8 és 5.2 pontok). Megjegyzendő, hogy GIST-es betegeknél májmetasztázisa is lehet, ami májelégtelenséghez vezethet.

Májkárosodás eseteit – beleértve a májelégtelenséget és a májnekrozist – figyelték meg az imatinib alkalmazása mellett. Ha az imatinibet nagy dózisu kemoterápiás kezeléssel kombinációban alkalmazzák, a súlyos májreakciók gyakoriságának növekedését figyelték meg. A májfunkciót gondosan ellenőrizni kell, ha az imatinibet olyan kemoterápiás protokollal alkalmazzák kombinációban, amely ismerten a májfunkció zavarait járhatja (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Folyadékretenció

Súlyos folyadékretencióról (pleuralis folyadék, ödéma, tüdőödéma, ascites, felületes ödéma) az Imatinib Koanaa-et szedő újonnan diagnosztizált CML-es betegek 2,5%-ában számoltak be. Ezért kifejezetten javasolt a betegek súlyának rendszeres ellenőrzése. A váratlan, gyors testtömeggyarapodást gondosan ki kell vizsgálni, és amennyiben szükséges, mérlegelni kell a megfelelő szupportív ellátás és kezelés elkezdését. Klinikai vizsgálatokban ezen tünetek gyakorisága nagyobb volt az idősebb betegeknél, illetve azokban, akiknek az anamnézisében szívbetegegség szerepelt. Ezért szívbetegeknél elővigyázatosság szükséges.

Szívbetegegségben szenvedő betegek

Szívbetegegség, a szívelégtelenség kockázati tényezőinek fennállása vagy korábban fennálló veseelégtelenség esetén a betegek gondos monitorozására van szükség. A szív- vagy veseelégtelenség tüneteit mutató betegeket ki kell vizsgálni és ennek megfelelően kell kezelni.

A HES sejtek szívizomban történő okkult infiltrációjával járó hypereosinophilia szindrómás (HES) betegeknél izolált esetekben fellépő kardiogén sokk/balkamra dysfunctio összefüggésben volt az imatinib-kezelés megkezdésekor fellépő HES-sejt degranulációval. A beszámolók szerint a kórállapot szisztémás szteroidok adására, keringéstámogatásra és az imatinib-kezelés átmeneti felfüggesztésére reverzibilisnek bizonyult. Mivel az imatinib alkalmazása kapcsán nem gyakran kardiális mellékhatásokat jelentettek, ezért a HES/CEL-ben szenvedő betegek esetében az imatinib-kezelés megkezdése előtt figyelembe kell venni az előny/kockázat arányának gondos értékelését.

A PDGFR génátrendeződéssel társuló myelodysplasiás/myeloproliferatív kórképek magas eosinophil-számmal járhatnak. Ennek megfelelően HES/CEL, illetve MDS/MPD miatt kezelt betegek esetében magas eosinophil-szám esetén az imatinib-kezelés megkezdése előtt megfontolandó a kardiológiai kivizsgálás, echocardiográfia elvégzése és a szérum-troponinszint meghatározása. Amennyiben ezek bármelyike kóros, megfontolandó kardiológiai ellenőrző vizsgálatok elvégzése, valamint profilaktikus szisztémás szteroid (1-2 mg/kg) 1-2 hétig tartó egyidejű alkalmazása az imatinib-kezelés megkezdésekor.

Gastrointestinalis vérzés

A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegek vizsgálata során mind gastrointestinalis, mind intratumoralis vérzésről beszámoltak (lásd 4.8 pont). A rendelkezésre álló adatok alapján nem azonosítottak olyan prediszponáló faktort (pl. a tumor mérete, lokalizációja, véralvadási zavarok), amely a GIST-es betegekre nézve nagyobb kockázatot jelentene valamely típusú vérzésre. Mivel a vascularizáltság és vérzékenység eleve fokozott a GIST természetéből és klinikai lefolyásából adódóan, minden betegnél a szokásos gyakorlatot és eljárásokat kell követni a vérzés monitorozására és kezelésére.

Emellett a CML-ben, ALL-ben és egyéb betegségekben szenvedő betegeknél gastricus antralis vascularis ectasiáról (GAVE), a gastrointestinalis vérzés egy ritka okáról számoltak be a forgalomba hozatalt követően (lásd 4.8 pont). Amikor szükséges, megfontolható az Imatinib Koanaa-kezelés abbahagyása.

Tumor lízis szindróma

A tumor lízis szindróma (tumour lysis syndrome (TLS)) lehetséges előfordulása miatt az Imatinib Koanaa-kezelés megkezdése előtt javasolt a klinikailag jelentős mértékű dehidrációt korrigálni, illetve a magas húgysavszintet kezelni (lásd 4.8 pont).

Hepatitis B reaktiváció

A hepatitis B reaktivációja fordult elő krónikus vírushordozó betegeknél, miután ezek a betegek BCR-ABL tirozin-kináz inhibitorokat kaptak. Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációt tett szükségessé vagy a beteg halálához vezetett.

Az Imatinib Koanaa-kezelés megkezdése előtt a betegeknél a HBV fertőzöttség kivizsgálására van szükség. A májbetegségek és a hepatitis B kezelés szakértőivel kell konzultálni a kezelés megkezdése előtt a pozitív hepatitis B szerológiájú betegeknél (beleértve az aktív betegséget is), valamint olyan betegek esetében, akiknél a kezelés közben derül ki a HBV fertőzés. Az Imatinib Koanaa-kezelést igénylő HBV hordozókat szorosan ellenőrizni kell a kezelés közben, valamint a kezelés befejezését követően több hónapon keresztül, hogy nem alakulnak-e ki az aktív HBV fertőzés jelei és tünetei (lásd 4.8 pont).

Fototoxicitás

Az imatinib-kezeléssel összefüggő fototoxicitás kockázata miatt a napfény általi közvetlen besugárzást kerülni vagy minimalizálni kell. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy öltözködéssel védekezzenek és használjanak magas fényvédő faktorszámú napejtet.

Thromboticus microangiopathia

A BCR-ABL tirozin-kináz inhibitorok (TKI-k) alkalmazása során thromboticus microangiopathiát (TMA) jelentettek, beleértve az Imatinib Koanaa-kezelés kapcsolatos egyedi esetjelentéseket (lásd 4.8 pont). Ha az Imatinib Koanaa-kezelés alatt a TMA laboratóriumi vagy klinikai jelei fordulnak elő, a kezelést fel kell függeszteni, és a TMA alapos kivizsgálása szükséges, beleértve az ADAMTS13 aktivitást és az anti-ADAMTS13-antitest meghatározást. Ha az anti-ADAMTS13-antitest szint magas és az ADAMTS13 aktivitás alacsony, az Imatinib Koanaa-kezelést nem szabad folytatni.

Laboratóriumi vizsgálatok:

A teljes vérkép rendszeresen ellenőrizendő az Imatinib Koanaa-kezelés során. A CML-es betegek Imatinib Koanaa-kezelésekor neutropeniát vagy thrombocytopeniát figyeltek meg. Ezen cytopeniák előfordulása azonban valószínűleg a kezelendő betegség stádiumától függött, és sokkal gyakoribb volt az akcelerált fázisú CML-es betegeknél vagy blasztos krízisben, mint a krónikus fázisban. Ilyen esetben az Imatinib Koanaa-kezelés abbahagyható, vagy az alkalmazott adag csökkenthető, amint az a 4.2 pontban javasolt.

A májfunkciót (transzaminázok, bilirubin, alkalikus foszfatáz) rendszeresen ellenőrizni kell az Imatinib Koanaa-kezelésben részesülő betegeknél.

Vesekárosodásban szenvedő betegeknél az imatinib plazma expozíciója magasabbnak tűnik, mint az egészséges vesefunkciójú betegeknél. Ennek oka valószínűleg az, hogy ezen betegeknél megemelkedik az imatinibet megkötő savas alfa glikoprotein (AGP) plazmaszintje. Vesekárosodásban szenvedő betegeknek a legkisebb kezdő adagot kell adni. Súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek kezelése óvatosságot igényel. Az adagot csökkenteni lehet, amennyiben azt a beteg nem jól tolerálja (lásd 4.2 és 5.2 pont).

A hosszú távú imatinib-kezelés klinikailag jelentős vesefunkció romlást eredményezhet. Az imatinib-kezelés megkezdése előtt ezért a vesefunkciót vizsgálni, valamint a kezelés során szorosan monitorozni kell, különös tekintettel a veseműködési zavar kockázati tényezőivel rendelkező betegekre. Veseműködési zavar észlelése esetén megfelelő ellátást és kezelést kell elrendeni a standard kezelési irányelvek szerint.

Gyermekek ésserdülő

Az imatinibbel kezelt gyermekeknél és serdülőkor előtt állóknál a növekedési retardáció kialakulásáról szóló esetismertetések jelentek meg. Egy megfigyeléses vizsgálatban, 12 és 24 hónapos kezelés után, a CML-ben szenvedő gyermekek és serdülők két kisebb, pubertás-státuszról és nemről független alcsoportjában a medián testmagasságra vonatkozó standard deviációs pontszám statisztikailag szignifikáns csökkenését jelentették (melynek klinikai jelentősége bizonytalan). Az imatinib-kezelés alatt álló gyermekek növekedésének szoros ellenőrzése javasolt (lásd 4.8 pont).

Segédanyagok

- Ez a gyógyszer maltitot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában szenvedő betegek a készítményt nem szedhetik.
- Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz egy milliliter belsőleges oldatban, azaz gyakorlatilag nátriummentes.
- Ez a gyógyszer 0,2 mg nátrium-benzoátot (E211) tartalmaz milliliterenként.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Hatóanyagok, melyek **növelhetik** az imatinib plazmakoncentrációját:

Azok az anyagok, melyek a citokróm P450 CYP3A4 izoenzim aktivitását gátolják (pl. proteáz-inhibitorok, mint az indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, szakinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azol gombaellenes szerek, beleértve a ketokonazol, itrakonazol, posztrakonazol, vorikonazol; egyes makrolidok, mint az eritromicin, klaritromicin és telitromicin) csökkenthetik az imatinib metabolizmusát és növelhetik koncentrációját. Az imatinib expozíció szignifikáns növekedését (az imatinib átlagos C_{max} - és AUC-értékei 26%, ill. 40%-kal nőttek) észlelték egészséges önkéntesekben egyszeri dózisú ketokonazol (CYP3A4 gátló) egyidejű adásakor. Az Imatinib Koanaa és a CYP3A4-gátló tulajdonságú hatóanyagok együttes adásakor óvatosság szükséges.

Hatóanyagok, melyek **csökkenthetik** az imatinib plazmakoncentrációját:

A CYP3A4 aktivitását indukáló anyagok (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál, foszfenitoin, primidon vagy a *Hypericum perforatum* [közönséges orbáncfű]) szignifikánsan csökkenthetik az Imatinib Koanaa expozíciót, potenciálisan növelve a terápiás elégtelenség lehetőségét. 600 mg-os, ismételt dózisú rifampicin előkezelést követő egyszeri 400 mg Imatinib Koanaa bevétele a C_{max} -, ill. az AUC_{0-∞}-értékeiben legalább 54%, ill. 74%-os csökkenést okozott a rifampicin nélküli kezeléshez képest. Hasonló eredményeket figyeltek meg azoknál a malignus gliómában szenvedő, Imatinib Koanaa-kezelésben részesülő betegeknél, akik egyidejűleg enzimidukáló antiepileptikum (pl. karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin) kezelésben részesültek. Az imatinib plazma

AUC-értéke 73%-kal csökkent az enzimindukáló antiepileptikumot nem szedő betegekhez képest. A rifampicin vagy más erős CYP3A4 induktor és az Imatinib Koanaa egyidejű adását el kell kerülni.

Hatóanyagok, melyek plazmakoncentrációját az Imatinib Koanaa megváltoztathatja

Az imatinib a szimvasztatin (CYP3A4 szubsztrát) átlagos C_{max} -, ill. AUC-értékét 2-, ill. 3,5-szeresére növeli, ami arra utal, hogy az imatinib gátolja a CYP3A4 izoenzim aktivitását. Ezért óvatosság ajánlott, amikor az Imatinib Koanaa-et kicsiny terápiás szélességű CYP3A4 szubsztrátokkal (pl. ciklosporin, pimozid, takrolimusz, szirolimusz, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel és kinidin) adják együtt. Az Imatinib Koanaa növelheti az egyéb, CYP3A4 enzimrendszeren keresztül metabolizálódó hatóanyag (pl. triazolo-benzodiazepinek, dihidropiridin kalciumcsatorna-gátlók, egyes HMG-CoA reduktáz inhibitorok, pl. sztatinok stb.) plazmaszintjét.

Az imatinib alkalmazásával együttjáró, ismerten emelkedett vérzési rizikó miatt (pl. haemorrhagia) antikoaguláns kezelésre szoruló betegeknek kumarin-származékok, például a warfarin helyett kis molekulatömegű vagy standard heparint kell kapniuk.

In vitro az Imatinib Koanaa a citokróm P450 CYP2D6 izoenzim aktivitását azonos koncentrációkban gátolja, mint amelyek hatással vannak a CYP3A4 aktivitására. Az imatinib napi 2 x 400 mg adagban gátló hatást gyakorolt a metoprolol CYP2D6 által mediált metabolizmusára, melynek következtében a metoprolol C_{max} - és AUC-értékei körülbelül 23%-kal növekedtek (90% CI [1,16-1,30]). Úgy tűnik, hogy az imatinib és a CYP2D6 szubsztrátok egyidejű alkalmazása esetén nincs szükség adagmódosításra, azonban óvatosság javasolt a szűk terápiás ablaku CYP2D6 szubsztrátok (pl. metoprolol) esetén. Metoprolollal kezelt betegek esetében megfontolandó a rendszeres klinikai ellenőrzés.

Az Imatinib Koanaa *in vitro* gátolja a paracetamol O-glukuronidációját 58,5 mikromol/l Ki-érték mellett. Ez a gátló hatás *in vivo*, 400 mg Imatinib Koanaa és 1000 mg paracetamol beadása után nem volt tapasztalható. Magasabb Imatinib Koanaa- és paracetamol dózist nem vizsgáltak.

Ezért az Imatinib Koanaa és a paracetamol egyidejű, nagy dózisokban történő alkalmazása során óvatosságra van szükség.

Levotiroxin kezelésben részesülő, thyreoidectomián átesett betegekben a levotiroxin plazma expozíciója csökkenhet Imatinib Koanaa egyidejű alkalmazása esetén (lásd 4.4 pont). Ezért ilyen esetben óvatosság javasolt. A megfigyelt interakció mechanizmusa azonban jelenleg nem ismert.

Ph+ ALL-es betegek esetében az Imatinib Koanaa kemoterápiával történő egyidejű alkalmazására vonatkozóan rendelkezésre áll klinikai tapasztalat (lásd 5.1 pont), de az imatinib és a kemoterápiás szerek közötti gyógyszerköcsönhatás nincs megfelelően meghatározva. Az imatinib által kiváltott nemkívánatos reakció (pl. hepatotoxicitás, myelosuppressio, stb) előfordulási gyakorisága megnövekedhet, valamint beszámoltak arról, hogy az imatinib L-aszparaginázzal történő egyidejű alkalmazása megnövekedett hepatotoxicitással járhat (lásd 4.8 pont). Ezért az Imatinib Koanaa kombinációban történő alkalmazása fokozott körültekintést igényel.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás

Fogamzóképes korban lévő nőknek azt kell javasolni, hogy alkalmazzanak hatékony fogamzásgátlást a kezelés alatt, és még legalább 15 napig az Imatinib Koanaa-kezelés befejezését követően.

Terhesség

Az imatinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Imatinib Koanaa-et szedő nők esetében a forgalomba hozatalt követően beszámoltak spontán abortuszról, és fejlődési rendellenességekkel született újszülöttekről. Továbbá, az állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont), és a magzatra gyakorolt potenciális kockázat nem ismert. Az Imatinib Koanaa nem alkalmazható terhesség alatt, kivéve, ha

erre egyértelműen szükség van. Amennyiben terhesség során alkalmazzák, a beteget tájékoztatni kell a foetusra gyakorolt potenciális kockázatról.

Szoptatás

Korlátozott információ áll rendelkezésre az imatinib emberi anyatejbe történő átjutásáról. Két szoptató nő bevonásával végzett vizsgálatokban kimutatták, hogy mind az imatinib, mind annak aktív metabolitja bejuthat az emberi anyatejbe. A tej – plazma arányt, melyet egyetlen betegnél vizsgáltak, az imatinib esetén 0,5-nek, metabolitja esetén 0,9-nek mérték, ami arra utal, hogy a metabolit nagyobb mértékben jut be a tejbe. Tekintettel az imatinib és a metabolit együttes koncentrációjára és a csecsemők napi maximális tejfogyasztására, a teljes expozíció várhatóan alacsony lesz (a terápiás adag kb. 10%-a). Mivel azonban a csecsemő alacsony dózisu imatinib-expozíciójának hatása nem ismert, az anya a kezelés alatt és az Imatinib Koanaa-kezelés befejezését követően még legalább 15 napig nem szoptathat.

Termékenység

Nem klinikai vizsgálatokban a hím és nőstény patkányok termékenysége nem változott, bár tapasztaltak a reprodukív paraméterekre kifejtett hatásokat (lásd 5.3 pont). Imatinib Koanaa-et kapó betegekkel, valamint annak a fertilitásra és a gametogenesisre gyakorolt hatásait értékelő vizsgálatokat nem végeztek. Az Imatinib Koanaa-kezelést kapó, a termékenységük miatt aggodó betegeknek beszélniük kell kezelőorvosukkal.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A betegeket figyelmeztetni kell, hogy az imatinib terápia ideje alatt mellékhatások, mint szédülés, homályos látás és aluszékonyság előfordulhat. Ezért óvatosság javasolt gépjárművezetés és gépkezelés ideje alatt.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonsági profil összefoglalása

Az előrehaladott stádiumú rosszindulatú betegségben szenvedő betegeknél számos olyan, orvosi kezelést igénylő problémája jelentkezhet, amelyek megtevesztőek lehetnek, illetve megnehezítik a mellékhatások ok-okozati összefüggéseinek megállapítását, mivel a különböző tüneteket az alapbetegség, a betegség progressziója, illetve az egyidejűleg adott számos más gyógyszer is okozhatja.

CML-es betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban a gyógyszerszedést a gyógyszerrel összefüggő mellékhatások miatt felfüggesztették az újonnan diagnosztizált betegek 2,4%-ánál, a késői krónikus fázisban sikertelen interferon kezelést követően a betegek 4%-ánál, akcelerált fázisban sikertelen interferon kezelést követően a betegek 4%-ánál, és sikertelen inetrferon kezelést követően a blasztos krízisben szenvedő betegek 5%-ánál. A GIST vizsgálatban a betegek 4%-ánál kellett a gyógyszerszedést felfüggeszteni a mellékhatások miatt.

A mellékhatások, két kivételtől eltekintve, minden javallat esetén hasonlóak voltak. Több myelosuppressio volt megfigyelhető a CML-es, mint a GIST betegeknél, valószínűleg az alapbetegség miatt. A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegekkel végzett vizsgálatban 7 betegnél (5%) jelentkezett $\frac{3}{4}$ CTC fokú vérzés: gastrointestinalis vérzés 3 betegnél, intratumoralis vérzés 3 betegnél és 1 betegnél mindkettő. A gastrointestinalis vérzés forrása a tumor lehetett (lásd 4.4 pont). A gastrointestinalis, ill. intratumoralis vérzés súlyos és néha halálos kimenetelű is lehet. A leggyakrabban ($\geq 10\%$) észlelt készítményfüggő mellékhatások mindkét betegségben: enyhe hányinger, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, fáradékonyság, myalgia és izomgörcsök, valamint bőrkiütés voltak. Valamennyi vizsgálatban gyakori jelenség volt a felületes ödéma, amit elsősorban periorbitálisan vagy az alsó végtagokon lehetett észlelni. Ezek az ödémák azonban csak ritkán voltak súlyosak, és diuretikummal vagy egyéb szupportív módon, ill. az Imatinib Koanaa adagjának csökkentésével kezelhetők voltak.

Amikor Ph+ ALL-es betegeknél az imatinibet nagy dózisu kemoterapiával kombinacioban alkalmazták, átementi hepatotoxicitást figyeltek meg, ami transzaminázszintek emelkedése és hyperbilirubinaemia formájában jelentkezett. A korlátozott biztonsági adatbázis alapján az eddig gyermekeknél jelentett nemkívánatos események a Ph+ALL-ben szenvedő felnőtt betegek ismert biztonságossági profiljához hasonlók. A Ph+ALL-ben szenvedő gyermekek biztonsági adatbázisa nagyon korlátozott, bár új biztonságossági aggályokat nem azonosítottak.

Az egyéb mellékhatások, mint a pleurális folyadék, ascites, tüdőödéma és a gyors testtömeg-gyarapodás felszíni ödémával vagy anélkül, „folyadékretenciós szindróma” gyűjtőnévvel jellemezhetők. Ezen mellékhatások általában az Imatinib Koanaa adásának időszakos felfüggesztésével és diuretikummal, valamint egyéb megfelelő szupportív ellátással kezelhetők. Mindazonáltal ezen mellékhatások némelyike súlyos, életet fenyegető is lehet. Több blasztos krízisben lévő beteg halt meg pleurális folyadékgyülem, pangásos szívelégtelenség és veseelégtelenség komplex klinikai képe kíséretben. A gyermek- és serdülőkorú betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok nem eredményeztek speciális gyógyszerbiztonságossági megállapításokat.

Mellékhatások

Az elszigetelt eseteknél gyakrabban észlelt mellékhatások az alábbi táblázatban, szervrendszerek és gyakoriság szerint vannak felsorolva. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő konvenciók szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások gyakoriság szerint, csökkenő sorrendben kerülnek megadásra.

A mellékhatásokat, illetve azok gyakoriságát az 1. táblázat ismerteti.

1. táblázat A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Fertőző betegségek és parazitaferőzések	
<i>Nem gyakori:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasopharyngitis, pneumonia ¹ , sinusitis, cellulitis, felső légúti fertőzés, influenza, húgyúti fertőzés, gastroenteritis, sepsis
<i>Ritka:</i>	Gombafertőzés
<i>Nem ismert:</i>	Hepatitis B reaktiváció*
Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	
<i>Ritka:</i>	Tumor lízis szindróma
<i>Nem ismert:</i>	Tumorrézés/tumor necrosis*
Immunrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nem ismert:</i>	Anaphylaxiás shock*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori:</i>	Neutropenia, thrombocytopenia, anaemia
<i>Gyakori:</i>	Pancytopenia, febrilis neutropenia
<i>Nem gyakori:</i>	Thrombocythaemia, lymphopenia, csontvelő depressio, eosinophilia, lymphadenopathia
<i>Ritka:</i>	Haemolyticus anaemia, thromboticus microangiopathia
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	
<i>Gyakori:</i>	Anorexia
<i>Nem gyakori:</i>	Hypokalaemia, étvágynövekedés, hypophosphataemia, étvágycsökkenés, dehydratio, köszvény, hyperuricaemia, hypercalcaemia, hyperglykaemia, hyponatraemia
<i>Ritka:</i>	Hyperkalaemia, hypomagnesaemia

Pszichiátriai kórképek	
<i>Gyakori:</i>	Insomnia
<i>Nem gyakori:</i>	Depresszió, csökkent libido, szorongás
<i>Ritka:</i>	Zavart állapot
Idegrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori:</i>	Fejfájás ²
<i>Gyakori:</i>	Szédülés, paraesthesia, az érzés zavarai, hypaesthesia
<i>Nem gyakori:</i>	Migrén, aluszékonyság, ájulás, peripheriás neuropathia, memóriazavar, ischias, nyugtalan láb szindróma, tremor, agyvérzés
<i>Ritka:</i>	A koponyaűri nyomás fokozódása, convulsio, opticus neuritis
<i>Nem ismert:</i>	Cerebralis oedema*
Szembetegségek és szemészeti tünetek	
<i>Gyakori:</i>	Szemhéjödéma, könnyezés, kötőhártya-bevérzés, conjunctivitis, szemszárazság, homályos látás
<i>Nem gyakori:</i>	A szem irritációja, a szem fájdalma, orbitaödéma, sclera-bevérzés, retina-bevérzés, blepharitis, maculaödéma
<i>Ritka:</i>	Cataracta, glaucoma, papillaödéma
<i>Nem ismert:</i>	Üvegtesti vérzés*
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	
<i>Nem gyakori:</i>	Vertigo, tinnitus, halláscsökkenés
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	
<i>Nem gyakori:</i>	Palpitatio, tachycardia, pangásos szívelégtelenség ³ , tüdőödéma
<i>Ritka:</i>	Arrhythmia, pitvarfibrilláció, szívmegeállás, szívinfarktus, angina pectoris, pericardialis folyadékgyülem
<i>Nem ismert:</i>	Pericarditis*, szívtamponád*
Érbetegségek és tünetek⁴	
<i>Gyakori:</i>	Kipirulás, vérzés
<i>Nem gyakori:</i>	Hypertonia, haematoma, subduralis haematoma, végtaghidegség, hypotonia, Raynaud-jelenség
<i>Nem ismert:</i>	Thrombosis/embolia*
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	
<i>Gyakori:</i>	Dyspnoe, orrvérzés, köhögés
<i>Nem gyakori:</i>	Pleuralis folyadékgyülem ⁵ , pharyngolaryngealis fájdalom, pharyngitis
<i>Ritka:</i>	Pleuralis fájdalom, tüdőfibrosis, pulmonalis hypertonia, tüdővérzés
<i>Nem ismert:</i>	Akut légzési elégtelenség ^{11*} , interstitialis tüdőbetegség*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	
<i>Nagyon gyakori:</i>	Hányinger, hasmenés, hányás, dyspepsia, hasi fájdalom ⁶
<i>Gyakori:</i>	Flatulentia, haspuffadás, gastro-oesophagealis reflux, obstipatio, szájszárazság, gastritis
<i>Nem gyakori:</i>	Stomatitis, szájüregi fekélyek, gastrointestinalis vérzés ⁷ , eructatio, melaena, oesophagitis, ascites, gyomorfekély, haematemesis, cheilitis, dysphagia, pancreatitis
<i>Ritka:</i>	Colitis, ileus, gyulladós bélbetegség
<i>Nem ismert:</i>	Ileus/bélelzáródás*, gastrointestinalis perforatio*, diverticulitis*, gastricus antralis vascularis ectasia (GAVE)*
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	
<i>Gyakori:</i>	A májenzimek szintjének emelkedése
<i>Nem gyakori:</i>	Hyperbilirubinaemia, hepatitis, icterus
<i>Ritka:</i>	Májelégtelenség ⁸ , májnecrosis
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	

<i>Nagyon gyakori:</i>	Periorbitalis ödéma, dermatitis/ekzema/bőrkiütés
<i>Gyakori:</i>	Pruritus, arcödéma, bőrszárazság, erythema, alopecia, éjszakai izzadás, fényérzékenységi reakció
<i>Nem gyakori:</i>	Pustulosus bőrkiütés, véraláfutás, fokozott izzadás, urticaria, ecchymosis, bőrvérzések, hypotrichosis, bőr hypopigmentatio, exfoliatív dermatitis, onychoclasia, folliculitis, petechiák, psoriasis, purpura, bőr hyperpigmentatio, bullosus bőrkiütés
<i>Ritka:</i>	Akut lázas neutrophil dermatosis (Sweet-szindróma), a körmök elszíneződése, angioödéma, vesicularis bőrkiütés, erythema multiforme, leukocytoclasticus vasculitis, Stevens—Johnson-szindróma, akut generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP)
<i>Nem ismert:</i>	Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma*, lichenoid keratosis*, lichen planus*, toxicus epidermalis necrolysis*, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütés (DRESS)*,
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	
<i>Nagyon gyakori:</i>	Izomspazmus és görcs, musculoskeletalis fájdalom, beleértve a myalgia ⁹ , arthralgiát és a csontfájdalmat ¹⁰
<i>Gyakori:</i>	Ízületi duzzanat
<i>Nem gyakori:</i>	Izom- és ízületi merevség
<i>Ritka:</i>	Izomgyengeség, arthritis, rhabdomyolysis/myopathia
<i>Nem ismert:</i>	Avascularis necrosis/csípő necrosis*, retardált növekedés gyermekeknél*
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	
<i>Nem gyakori:</i>	Vesefájdalmak, haematuria, akut veseelégtelenség, gyakori vizelés
<i>Nem ismert:</i>	Krónikus veseelégtelenség
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek	
<i>Nem gyakori:</i>	Gynaecomastia, erectilis dysfunctio, menorrhagia, rendszertelen menstruáció, szexuális dysfunctio, emlőbimbó fájdalom, emlő megnagyobbodás, scrotalis ödéma
<i>Ritka:</i>	Corpus luteum haemorrhagicum/cysta ovarii haemorrhagicum
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	
<i>Nagyon gyakori:</i>	Folyadékretenció és ödéma, fáradékonyság
<i>Gyakori:</i>	Gyengeség, láz, anasarca, hidegrázás, borzongás
<i>Nem gyakori:</i>	Mellkasi fájdalom, rossz közérzet
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	
<i>Nagyon gyakori:</i>	Testtömeg-növekedés
<i>Gyakori:</i>	Testtömeg-csökkenés
<i>Nem gyakori:</i>	A vér kreatininszint emelkedése, a vér kreatinfoszfokináz-szint emelkedése, a vér laktátdehidrogenáz-szint emelkedése, a vér alkalikus-foszfátaszint emelkedése
<i>Ritka:</i>	A vér amilázszint emelkedése

- * Ezeket a típusú reakciókat elsősorban az Imatinib Koanaa-kel a forgalomba hozatal követően szerzett tapasztalatok alapján jelentették. Ezek közé spontán esetismertetések, valamint folyamatban lévő vizsgálatokból, kiterjesztett gyógyszerhozzáférési programokból, klinikai farmakológiai vizsgálatokból és nem engedélyezett indikációkban folytatott, feltáró jellegű vizsgálatokból jelentett súlyos nemkívánatos események tartoznak. Mivel ezeket a reakciókat egy bizonytalan méretű populációból jelentették, a gyakoriságukat nem mindig lehet megbízhatóan megbecsülni vagy az imatinib-expozícióval való oki összefüggést megállapítani.
- 1 Pneumoniáról a leggyakrabban transzformált CML-ben, valamint GIST-ben szenvedő betegeknél számoltak be.
 - 2 A fejfájás a GIST-ben szenvedő betegek esetében volt a leggyakoribb.
 - 3 Betegévre vetítve gyakrabban figyeltek meg cardialis eseményeket, beleértve a pangásos szívelégtelenséget transzformált CML-ben szenvedő betegeknél, mint krónikus CML-ben szenvedő betegeknél.

- 4 A kipirulás a GIST-ben, míg a vérzés (haematoma, haemorrhagia) a GIST-ben és a transzformált CML-ben (CML-AP és CML-BC) szenvedő betegeknél volt a leggyakoribb.
- 5 Pleuralis folyadékgyülemről gyakrabban számoltak be GIST-ben, illetve transzformált CML-ben (CML-AP és CML-BC), mint krónikus CML-ben szenvedő betegeknél.
- 6+7 Hasfájást és gastrointestinalis vérzést a leggyakrabban GIST-ben szenvedő betegeknél figyeltek meg.
- 8 Beszámoltak néhány halálos kimenetelű májelégtelenségről, illetve májnecrosisról.
- 9 A forgalomba hozatalt követően imatinib terápia ideje alatt vagy a kezelés felfüggesztése után musculoskeletalis fájdalmat figyeltek meg.
- 10 A vázizomzat és a csontrendszer fájdalmát, és ezzel kapcsolatos eseményeket gyakrabban figyeltek meg CML-ben, mint GIST-ben szenvedő betegeknél.
- 11 Az előrehaladott betegségben, súlyos fertőzésekben, súlyos neutropeniában és egyéb súlyos kísérőbetegségekben szenvedő betegeknél végzetes kimenetelű eseteket jelentettek.

A kiválasztott mellékhatások leírása

Laboratóriumi eltérések

Hematológia

CML-ben a cytopenia (főképp a neutropenia és thrombocytopenia) valamennyi vizsgálatban következetesen jelentkezett, és gyakoribbnak tűnt a nagyobb, ≥ 750 mg dózisok mellett (fázis I. vizsgálat). Viszont a cytopeniák előfordulása egyértelműen függött a betegség stádiumától; 3. vagy 4. fokú neutropenia ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) és thrombocytopenia (thrombocytaszám $< 50 \times 10^9/l$) 4–6-szor gyakrabban fordult elő blasztos krízisben és akcelerált fázisban (59% - 64%, ill. 44% - 63% a neutropenia, ill. a thrombocytopenia vonatkozásában), összehasonlítva az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-es betegekkkel (16,7% neutropenia, ill. 8,9% thrombocytopenia). Újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-ben a 4. fokú neutropenia ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) és thrombocytopenia (thrombocytaszám $< 10 \times 10^9/l$) a betegek 3,6%-ában illetve $< 1\%$ -ában volt megfigyelhető. A neutropeniás, ill. thrombocytopeniás időszakok medián tartama 2–3, ill. 3–4 hét között mozgott. Ezek a jelenségek általában a dózis csökkentésével, vagy az Imatinib Koanaa -kezelés megszakításával rendezhetők, de néhány esetben a kezelés végleges elhagyását teszik szükségessé. CML-es gyermekekben a leggyakrabban észlelt toxicitások 3. és 4. fokú cytopeniák voltak, beleértve a neutropeniát, thrombocytopeniát és anaemiát, melyek általában a kezelés első néhány hónapjában alakultak ki. A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegekkkel végzett vizsgálatban 3., ill. 4. fokú anaemiát a betegek 5,4%, ill. 0,7%-ban jelentettek, ami – legalábbis esetenként – a gastrointestinalis vagy intratumoralis vérzésnek lehetett a következménye. 3., ill. 4. fokú neutropeniát a betegek 7,5%, ill. 2,7%-ában, 3. fokú thrombocytopeniát pedig 0,7%-ban figyeltek meg. Nem volt olyan beteg, akinél 4. fokú thrombocytopeniát észleltek volna. A fehérvérsejt-, ill. neutrophil sejtszám csökkenése elsősorban a kezelés első 6 hetében fordult elő, később az értékek relatíve stabilizálódtak.

Biokémia

A transzaminázok ($< 5\%$) vagy a bilirubinszint ($< 1\%$) súlyos fokú emelkedését figyelték meg CML-es betegeknél, és általában a dózis csökkentésével vagy a kezelés megszakításával (ezen epizódok medián időtartama egy hét körül volt) kezelhető volt. A terápia végleges felfüggesztése (a májfunkciós laboratóriumi eltérések miatt) a CML-es betegek kevesebb mint 1%-ban történt. GIST-ben szenvedő betegek (B2222 vizsgálat) 6,8%-ában figyelték meg a GPT (glutamát-piruvát transzamináz) szint 3. vagy 4. fokú emelkedését, és 4,8%-ában a GOT (glutaminsav-oxálcetsav transzamináz) szint 3. vagy 4. fokú emelkedését.

Előfordult cytolytikus és cholestatikus hepatitis- és májelégtelenség, némelyik (köztük egy beteggel, aki nagy dózisban szedett paracetamolt) halálos kimenetellel.

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

Hepatitis B reaktiváció

A BCR-ABL tirozin-kináz inhibitorok alkalmazásával kapcsolatban a hepatitis B reaktivációjáról számoltak be Egyes esetekben akut májelégtelenség vagy fulmináns hepatitis alakult ki, amely májtranszplantációt tett szükségessé, vagy halálos kimenetelhez vezetett (lásd 4.4 pont).

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül*.

4.9 Túladagolás

A javasolt terápiás dózisonál nagyobb adagokkal szerzett tapasztalat korlátozott. Imatinib Koanaa túladagolás egyedülálló eseteiről vannak spontán jelentések és a szakirodalomban megjelent beszámolók. Túladagolás esetén a beteget obszerválni kell, és megfelelő tüneti kezelésben kell részesíteni. Ezekben az esetekben a beszámolók szerint a kimenetel általában „javult” vagy „gyógyult” volt. A különböző dózistartományokban jelentett események a következők:

Felnőttek

1200-1600 mg (az időtartam 1-10 nap között változik): hányinger, hányás, hasmenés, bőrkiütés, erythema, ödéma, duzzanat, fáradtság, izomspasmus, thrombocytopenia, pancytopenia, hasi fájdalom, fejfájás, étvágycsökkenés.

1800-3200 mg (akár napi 3200 mg 6 napon keresztül): gyengeség, myalgia, emelkedett kreatin-foszfokináz-szint, emelkedett bilirubinszint, gastrointestinalis fájdalom.

6400 mg (egyetlen adag): A szakirodalomban egy beteg esetéről számoltak be, akinél hányingert, hányást, hasi fájdalmat, lázat, arcdagadást, csökkent neutrophilszámot, emelkedett transzamináz-szinteket észleltek.

8-10 g (egyetlen adag): hányást és gastrointestinalis fájdalmat jelentettek.

Gyermekek és serdülők

Egy 3 éves fiúnál, aki egyetlen 400 mg-os adagot kapott, hányást, hasmenést és étvágytalanságot, egy másik 3 éves fiúnál, aki egyetlen 980 mg-os adagot kapott, fehérvérsejtszám-csökkenést és hasmenést észleltek.

Túladagolás esetén a beteget megfigyelés alatt kell tartani, és megfelelő szupportív kezelésben kell részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, protein kináz inhibitorok, BCR-ABL tirozin kináz inhibitorok, ATC kód: L01EA01

Hatásmechanizmus

Az imatinib egy kis molekulájú protein-tirozinkináz inhibitor, ami hatékonyan gátolja a Bcr-Abl tirozinkináz (TK), valamint több TK-receptor aktivitását: a Kit-et, az összejt faktor (SCF) receptorát, amit a c-Kit protoonkogén kódol, a diszkoidin domén receptorokat (DDR1 és DDR2), a kolónia stimúláló faktor receptort (CSF-1R) és a thrombocyta-eredetű növekedési faktor receptor-alfát és -bétát (PDGFR-alfa és PDGFR-béta). Az imatinib gátolni tudja még az ezeknek a receptor-kinázoknak az aktiválódása által mediált celluláris eseményeket.

Farmakodinámiás hatások

Az imatinib protein-tirozinkináz inhibitor, hatékonyan gátolja a Bcr-Abl tirozinkinázt *in vitro*,

celluláris szinten, és *in vivo*. A vegyület a Bcr-Abl pozitív sejtvonalak és a Philadelphia kromoszóma pozitív CML és akut lymphoblastos leukaemiás (ALL) betegekben frissen izolált leukaemiás sejtek proliferációját szelektíven gátolja, és azokban apoptózist indukál.

Állatmodellekben, Bcr-Abl pozitív tumorsejteket használva, a vegyület egyedülálló anyagként mutat *in vivo* antitumor aktivitást.

Továbbá, az imatinib hatékonyan gátolja a thrombocyta-eredetű növekedési faktor (PDGF), PDGF-R, az őssejt faktor (SCF), tirozinkináz receptorait, a c-Kit-et, és gátolja a PDGF és SCF által közvetített celluláris folyamatokat. Az imatinib *in vitro* az aktiváló *kit* mutációt expresszáló gastrointestinalis stromalis tumor (GIST) sejtek proliferációját gátolja, és apoptózisukat indukálja. Az MDS/MPD, a HES/CEL, valamint a DFSP patogenezise kapcsán felmerült a PDGF receptor vagy az Abl protein tirozinkinázok konstitutív aktivációja, amely a különböző partnerfehérjékkel való fűződés, illetve a PDGF konstitutív termelődésének következménye. Az imatinib gátolja a PDGFR és Abl-kináz kóros regulációja által okozott sejtproliferációt és jelátvitelt.

Klinikai vizsgálatok krónikus myeloid leukaemiában

Az Imatinib Koanaa hatékonyságát a teljes hematológiai és cytogenetikai válaszarány, valamint a progressziómentes túlélés határozza meg. Az újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML kivételével nem végeztek kontrollált vizsgálatokat a kezelés klinikai előnyeit (pl. a betegséggel összefüggő tünetek javulását vagy a túlélési arány növekedését) illetően.

Három nagy, nemzetközi, nyílt, nem kontrollált II. fázisú vizsgálat történt Philadelphia kromoszóma pozitív (Ph+) előrehaladott, blasztos vagy akcelerált fázisban lévő CML-es betegekkel, valamint egyéb Ph+ leukaemiákban, ill. alfa-interferon (IFN) terápiára rezisztens krónikus fázisú CML-ben szenvedő betegekkel. Egy nagy, nyílt, multicentrikus, nemzetközi, randomizált III. fázisú vizsgálatot végeztek újonnan diagnosztizált Ph+ CML-es betegekkel. Továbbá két I. fázisú, valamint egy II. fázisú vizsgálatban kezeltek gyermekeket.

Valamennyi klinikai vizsgálatot figyelembe véve a betegek 38–40%-a 60 éves vagy ennél idősebb, 10–12%-a 70 éves vagy ennél idősebb volt.

Újonnan diagnosztizált krónikus fázis: ez, a felnőttek bevonásával végzett, III. fázisú vizsgálat az Imatinib Koanaa monoterápiát hasonlította össze az alfa-interferon (IFN) – citarabin (Ara-C) kombinált kezeléssel. Azok a betegek, akiknél nem alakult ki válasz (6 hónap alatt nem következett be komplett hematológiai válasz (CHR), nőtt a fehérvérsejtszám, nem volt nagyfokú (major) cytogenetikai válasz (MCyR) 24 hónapon belül), illetve megszűnt a válasz (CHR vagy MCyR megszűnése), vagy nem tolerálták a kezelést, átmehettek a másik kezelési csoportba. Az Imatinib Koanaa-csoportban a betegek naponta 400 mg Imatinib Koanaa-et kaptak, az IFN csoportban 5 M NE/m²/nap IFN-t és 20 mg/m²/nap Ara-C kombinációt kaptak subcutan, havonta 10 napon keresztül.

Összesen 1106 beteget randomizáltak (553-t mindegyik csoportban). A két csoport a kiindulási értékeket illetően kiegyenlített volt. Az átlagéletkor 51 év (18–70 év) volt. A betegek 21,9%-a volt 60 éves vagy efelett, 59% volt a férfiak és 41% volt a nők aránya; 89,9% kaukázusi, 4,7% fekete rasszbeli volt. Hét évvel az utolsó beteg bevonása után az első vonalbeli kezelés medián időtartama az Imatinib Koanaa-csoportban 82 hónap, az IFN csoportban 8 hónap volt. A második vonalbeli Imatinib Koanaa-kezelés medián időtartama 64 hónap volt. Az első vonalbeli Imatinib Koanaa-kezelésben részesülő betegek átlagos napi adagja 406 ± 76 mg volt. A vizsgálat elsődleges hatékonysági végpontja a progressziómentes túlélési idő. Progresszióknak az alábbi események bármelyikének bekövetkeztét tekintették: akcelerált fázisba vagy blasztos krízisbe való progresszió, halál bekövetkezése, a CHR vagy MCyR megszűnése, vagy, ha megfelelő kezelés mellett sem jött létre CHR, nőtt a fehérvérsejtszám. Fő másodlagos kiértékelési végpontok: a jelentős cytogenetikai válasz, a hematológiai válasz, molekuláris válasz (a minimális reziduális betegség értékelése), az akcelerált fázisig vagy a blasztos krízisig eltelt idő és a túlélés. A 2. táblázat a kezelésre adott választ mutatja.

2. táblázat Az újonnan diagnosztizált CML vizsgálat - a kezelésre adott válasz (84 hónapos

adatok)

(A legjobb válaszarányok)	Imatinib Koanaa n=553	IFN+Ara-C n=553
Hematológiai válasz		
CHR arány n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[95% CI]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
Cytogenetikai válasz		
Nagyfokú válasz (MCyR) n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% CI]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
Komplett CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Részleges CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekuláris válasz**		
Nagyfokú válasz a 12. hónapban (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Nagyfokú válasz a 24. hónapban (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Nagyfokú válasz a 84. hónapban (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p < 0,001, Fischer-féle egzakt próba		
** a molekuláris válasz százalékarányok a rendelkezésre álló mintákon alapulnak		
A hematológiai válasz kritériumai (mindegyik megerősítve ≥ 4 hét múlva): Fvs < 10 × 10 ⁹ /l, thrombocytaszám < 450 × 10 ⁹ /l, myelocytá+metamyelocytá < 5% a vérben, nincs blast és promyelocytá a vérben, basophil < 20%, nincs extramedullaris involvatio		
A cytogenetikai válasz kritériumai: komplett: 0% Ph+ metafázis; részleges: 1–35%; minor: 36–65%; minimális: 66–95%. A nagyfokú választ (0–35%) a komplett és részleges válasz együttesen jelenti.		
A nagyfokú molekuláris válasz kritériumai: a Bcr-Abl transzkripció mennyiségének ≥ 3 logaritmus csökkenése a perifériás vérben 12 hónapos kezelést követően (valós idejű, kvantitatív reverz transzkriptáz PCR módszerrel mérve) egy standard kiindulási értékhez viszonyítva.		

Az első vonalbeli kezelésre adott komplett hematológiai válasz, nagyfokú cytogenetikai válasz és komplett cytogenetikai válasz arányait Kaplan-Meier módszerrel számították ki, melynek során a nem reagálókat az utolsó vizsgálat időpontjában cenzorálták. Az első vonalbeli Imatinib Koanaa-kezelésre adott becsült kumulatív válaszarányok ezen módszerrel meghatározott értékei a kezelés időtartamának előrehaladtával javultak: 12 hónapos kezelés esetén a CHR 96,4%, a CCyR 69,5% volt, 84 hónapos kezelés esetén pedig a CHR 98,4%, a CCyR 87,2% volt.

Hét éves nyomonkövetés során az Imatinib Koanaa-csoportban 93 (16,8%) progresszióval kapcsolatos esemény lépett fel: 37 esetben (6,7%) akcelerált fázisba vagy blasztos krízisbe történő progresszió, 31 esetben (5,6%) a nagyfokú cytogenetikai válasz megszűnése, 15 esetben (2,7%) a komplett hematológiai válasz megszűnése vagy a fehérvérsejtszám emelkedése, és 10 esetben (1,8%) a CML-től független halálozás. Ezzel szemben az IFN+Ara-C-csoportban 165 esemény (29,8%) következett be, melyek közül 130 az első vonalbeli IFN+Ara-C kezelés mellett lépett fel.

A 84. hónapban az akcelerált fázisba vagy a blasztos krízisbe való progressziótól mentes betegek becsült aránya szignifikánsan magasabb volt az Imatinib Koanaa, mint az INF csoportban (92,5% vs. 85,1%, p < 0,001). Az akcelerált fázisba vagy blasztos krízisbe történő progresszió éves aránya a kezelés időtartamával párhuzamosan csökkent, és a 4., ill. 5. évben évente kevesebb volt 1%-nál. A becsült progresziómentes túlélési arány a 84. hónapban 81,2% volt az Imatinib Koanaa-csoportban, a kontroll-csoportban pedig 60,6% (p < 0,001). Imatinib Koanaa mellett a progresszió minden típusának éves aránya szintén csökkent az idő előrehaladtával.

Az Imatinib Koanaa-csoportban összesen 71 beteg (12,8%), az IFN+Ara-C-csoportban 85 beteg

(15,4%) halt meg. A 84. hónapban a becslött teljes túlélés az Imatinib Koanaa-csoportban 86,4% (83, 90), az IFN+Ara-C-csoportban 83,3% (80, 87) volt ($p = 0,073$, logrank próba). Az „eseményig eltelt idő” végpontot nagymértékben befolyásolja az IFN+Ara-C kezelésről Imatinib Koanaa-kezelésre történő átváltás magas aránya. Az Imatinib Koanaa-kezelés túlélésre gyakorolt hatását krónikus fázisú, újonnan diagnosztizált CML-ben tovább vizsgálták a fenti Imatinib Koanaa adatok, valamint egy, az IFN+Ara-C-t ($n=325$) azonos protokoll szerint alkalmazó III. fázisú vizsgálat elsődleges adatainak retrospektív elemzése során. Ezen retrospektív elemzés igazolta a „jobb, mint” hipotézist az Imatinib Koanaa esetén az IFN+Ara-C kezeléshez viszonyítva ($p < 0,001$) a teljes túlélés tekintetében; 42 hónapon belül 47 (8,5%) Imatinib Koanaa-kezelést és 63 (19,4%) IFN+Ara-C kezelést kapott beteg halt meg.

Az Imatinib Koanaa-kezelésben részesülő betegek esetében a cytogenetikai és molekuláris válasz mértéke egyértelmű hatással volt a hosszú távú kimenetelre. Míg a 12. hónapban komplett cytogenetikai választ (részleges cytogenetikai választ) mutató betegek körülbelül 96%-a (93%-a) a 84. hónapra nem progrediált akcelerált fázisba/blasztos krízisbe, addig a 12. hónapban nagyfokú cytogenetikai válasz nélküli betegeknek csak 81%-a nem progrediált előrehaladott CML-be a 84. hónapra ($p < 0,001$ összesítve, $p = 0,25$ a komplett cytogenetikai választ és részleges cytogenetikai választ mutató csoportok összehasonlítása esetén). Azoknál a betegeknél, akik a 12. hónapban a Bcr-Abl transzkripció legalább 3 logaritmus értékű csökkenését mutatták, a progressziómentesség (akcelerált fázisba/blasztos krízisbe) fennmaradásának valószínűsége a 84. hónapban 99% volt. Hasonló eredményeket kaptak a 18 hónapos iránymutató analízis során.

Ezen vizsgálatban lehetőség volt a dózis napi 400 mg-ról napi 600 mg-ra, majd napi 600 mg-ról napi 800 mg-ra történő emelésére. A 42 hónapos nyomonkövetés után 11 betegben (4 héten belül) a cytogenetikai válasz bizonyítottan megszűnt. Ezen 11 beteg közül 4 beteg gyógyszeradagját emelték napi 800 mg-ra, közülük kettőnél újra megjelent a cytogenetikai válasz (1 részleges, 1 komplett, az utóbbi molekuláris választ is mutatott), míg azon 7 beteg közül, akiknek nem emelték az adagját, csak egyénél alakult ki ismét komplett cytogenetikai válasz. Bizonyos mellékhatások előfordulása gyakoribb volt azon 40 betegben, akiknek a napi adagját 800 mg-ra emelték, a dózisémelést megelőző betegmintához viszonyítva ($n=551$). A gyakoribb mellékhatások közé tartoznak a gastrointestinalis vérzések, a conjunctivitis és a transzaminázszint, illetve bilirubinszint emelkedése. Más mellékhatásról azonos vagy kisebb gyakorisággal számoltak be.

Krónikus fázis, IFN-hatástalanság: 532 felnőtt beteget kezeltek 400 mg kezdő dózissal. A betegek három nagy: hematológiai hatástalanság (29%), cytogenetikai hatástalanság (35%) vagy IFN intolerancia (36%) csoportra osztottak. A betegek előzetesen 14 hónapon (medián idő) át kaptak IFN kezelést $\geq 25 \times 10^6/1$ NE/hét adagban, és valamennyien késői krónikus fázisban voltak, a diagnózistól számított (medián) 32 hónapban. A primer hatékonysági mutató a vizsgálatban a nagyfokú cytogenetikai válasz volt (komplett + részleges válasz: 0–35% Ph+ metafázis a csontvelőben).

Ebben a vizsgálatban a betegek 65%-a elérte a nagyfokú cytogenetikai választ, ami a betegek 53%-ában (megerősített 43%-ban) volt komplett (3. táblázat). Komplett hematológiai válasz a betegek 95%-a esetében következett be.

Akcelerált fázis: 235 akcelerált fázisban levő felnőtt beteget vontak be a vizsgálatba. Az első 77 beteg kezdő adagja 400 mg volt, a protokollt később módosították a magasabb dózisok engedélyezése érdekében, így a további 158 beteg kezdő adagja 600 mg lett.

A primer hatásossági mutató a hematológiai válaszarány volt: melyet vagy a komplett hematológiai válasz, a leukaemia hiánya (pl. nem volt blastsejt a vérben és a csontvelőben, de nem volt tökéletes normalizálódás a perifériás vérben, mint a komplett válaszok esetén), vagy a krónikus CML fázisba való visszatérés jelentett. Igazolt hematológiai válasz a betegek 71,5%-ában volt (3. táblázat). Fontos tény, hogy a betegek 27,7%-a elért jelentős cytogenetikai választ is, ami a betegek 20,4%-ában (megerősítetten 16%-ban) komplett volt. A 600 mg-mal kezelt betegekben a progressziómentes túlélés, ill. az általános túlélés jelenlegi becslött középpértékei 22,9 és 42,5 hónap.

Myeloid blastos krízis: 260 myeloid blasztos krízis fázisban levő beteget vontak be a vizsgálatba. 95 (37%) beteg részesült korábban kemoterápiában az akcelerált fázis vagy a blasztos krízis kezelésére („előkezelt betegek”), míg 165 (63%) beteg nem kapott kezelést („kezeletlen betegek”). Az első 37 beteg kezdő dózisa 400 mg volt, a protokollt később módosították a magasabb dózisok engedélyezése érdekében, így a további 223 beteg kezdő adagja 600 mg lett.

A primer hatékonysági mutató – ugyanazokat a kritériumokat alkalmazva, mint az akcelerált fázis vizsgálatban – a hematológiai válaszarány volt: melyet vagy a komplett hematológiai válasz, a leukaemia hiánya, vagy a krónikus CML fázisba való visszatérés jelentett. Ebben a vizsgálatban a betegek 31%-a elért hematológiai választ (a kezeletlen betegek 36%-a, az előkezelt betegek 22%-a). A válaszarány a 600 mg dózissal kezelt betegek körében magasabb (33%) volt, mint a 400 mg-mal kezeltékében (16%, $p = 0,0220$). A jelenleg becsült átlagos túlélés 7,7, ill. 4,7 hónap volt a korábban kezeletlen, ill. előkezelt betegekben.

Lymphoid blastos krízis: korlátozott számú beteget vontak be fázis I. vizsgálatokba ($n = 10$). A hematológiai válaszarány 70%, időtartama pedig 2–3 hónap volt.

3. táblázat Terápiás válasz a felnőttek bevonásával végzett CML klinikai vizsgálatokban

	0110 vizsgálat 37 hónap adata krónikus fázis IFN-hatástalanság ($n = 532$)	0109 vizsgálat 40,5 hónap adata akcelerált fázis ($n = 235$)	0102 vizsgálat 38 hónap adata myeloid blasztos krízis ($n = 260$)
	a betegek %-a (= CI _{95%})		
Hematológiai válasz ¹	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Komplett hematológiai válasz (CHR)	95%	42%	8%
Leukaemia nem mutatható ki (NEL)	nincs adat	12%	5%
Visszatérés a krónikus fázisba (RTC)	nincs adat	17%	18%
Nagyfokú cytogenetikai válasz ²	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Komplett (Megerősített ³) (95% CI)	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Részleges	12%	7%	8%

¹**Hematológiai válasz kritériumai (mindegyik megerősítve ≥ 4 hét múlva):**

CHR: a 0110 vizsgálatban [$fvs < 10 \times 10^9/l$, thrombocytaszám $< 450 \times 10^9/l$, myelocyt + metamyelocyt $< 5\%$ a vérben, nincs blast és promyelocyt a vérben, basophil $< 20\%$, nincs extramedulláris involvatio], a 0102 és 0109 vizsgálatokban: [$ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$, thrombocytaszám $\geq 100 \times 10^9/l$, nincs blast a vérben, a csontvelőben a blast $< 5\%$ és nincs extramedulláris betegség].

NEL: ugyanazon kritériumok, mint a CHR-ben, de $ANC \geq 1 \times 10^9/l$, és a thrombocytaszám $\geq 20 \times 10^9/l$ (csak a 0102 és 0109 vizsgálatokban)

RTC: $< 15\%$ blast, ill. $< 30\%$ blast + promyelocyt a csontvelőben és a perifériás vérben, $< 20\%$ basophil a perifériás vérben, nincs extramedulláris betegség másutt, mint a lépben és a májban (csak a 0102 és 0109 vizsgálatokban).

²**Cytogenetikai válasz kritériumai:**

A nagyfokú cytogenetikai válasz a komplett és részleges választ együttesen jelenti: komplett: 0% Ph+ metafázis, részleges: 1–35%)

³Komplett cytogenetikai válasz: legalább egy hónappal az első csontvelővizsgálat után végzett második csontvelő cytogenetikai vizsgálat megerősíti a komplett cytogenetikai választ.

Gyermekek és serdülők: összesen 26, 18 év alatti krónikus fázisú (n = 11) vagy blastos krízisben lévő CML-es vagy Ph+ akut leukaemiás (n = 15) gyermek- és serdülőkorú beteget vontak be a dózis-eszkalációs I. fázisú vizsgálatba. Erősen előkezelt betegek voltak, 46%-uk átesett már csontvelő-transzplantáción, illetve 73%-uk előzetesen kombinált kemoterápiát kapott. A betegek Imatinib Koanaa dózisa 260 mg/m²/nap (n = 5), 340 mg/m²/nap (n = 9), 440 mg/m²/nap (n = 7), ill. 570 mg/m²/nap (n = 5) volt. A krónikus fázisú CML-es betegek közül 9-nek a cytogenetikai adatai rendelkezésre állnak: közülük 4 (44%) ért el komplett, és 3 (33%) részleges cytogenetikai választ; ez 77% MCyR-nek felel meg.

Összesen 51 újonnan diagnosztizált és kezeletlen krónikus fázisú CML-es gyermekgyógyászati beteget vontak be egy nyílt, multicentrikus, egy vizsgálati karos, II. fázisú vizsgálatba. Az Imatinib Koanaa dózisa 340 mg/m²/nap volt, dózislimitáló toxicitás hiányában a kezelést nem szakították meg. A Imatinib Koanaa-kezelés gyors választ indukál az újonnan diagnosztizált gyermekgyógyászati CML-es betegekben, és 8 hetes kezelés után a CHR 78%. A CHR magas arányához 65%-os komplett cytogenetikai válasz (CCyR) társul, ami hasonló a felnőtteknél látott eredményekhez. Ezenkívül 16%-ban figyeltek meg részleges cytogenetikai választ (PCyR); ez 81% MCyR-nek felel meg. A CCyR-t elérő betegek többségében a 3. és a 10. hónap között alakult ki a CCyR, és a válaszig eltelt idő mediánértéke a Kaplan-Meier becslés szerint 5,6 hónap.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekpopuláció minden al csoportjánál eltekint az Imatinib Koanaa vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől Philadelphia kromoszóma (bcr-abl transzlokáció)-pozitív (Ph+) krónikus myeloid leukaemiában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Klinikai vizsgálatok Ph+ ALL-ben

Újonnan diagnosztizált Ph+ ALL: Egy kontrollos vizsgálatban (ADE10) 55 újonnan diagnosztizált, 55 éves vagy idősebb betegnél hasonlították össze az imatinibbel, illetve a kemoterápiával történő indukciós kezelést. Az imatinib monoterápia szignifikánsan magasabb arányban indukált komplett hematológiai választ, mint a kemoterápia (96,3% vs. 50%; p = 0,0001). Amikor a kemoterápiára nem vagy rosszul reagáló betegeknek „salvage” kezelésként imatinibet adtak, 11 betegből 9 esetben (81,8%) komplett hematológiai választ értek el. Ezen klinikai hatáshoz a bcr-abl transzkripció nagyobb mértékű csökkenése társult az imatinibbel kezelt betegekben, mint a kemoterápiás vizsgálati karban a 2 hetes kezelés után (p = 0,02). Az indukciót követően minden beteg imatinibet és konszolidációs kemoterápiát (lásd 4. táblázat) kapott, és a 8. héten a bcr-abl transzkriptum szintje mindkét vizsgálati karban azonos volt. Amint az a vizsgálat elrendezése alapján várható volt, nem figyeltek meg különbséget a remisszió időtartama, a betegségmentes túlélés vagy a teljes túlélés terén, bár a teljes molekuláris választ mutató és minimális reziduális betegségben szenvedő betegeknek jobb kimenetet láttak mind a remisszió időtartama (p = 0,01), mind a betegségmentes túlélés (p = 0,02) terén.

211 újonnan diagnosztizált Ph+ ALL-es betegből álló mintán végzett négy, nem kontrollált klinikai vizsgálat (AAU02, ADE04, AJP01 és AUS01) eredményei összhangban vannak a fent ismertetett eredményekkel. Az imatinib indukciós kemoterápiával (lásd 4. táblázat) kombinációban adva 93%-os komplett hematológiai válaszarányt (a 158 értékelhető betegből 147) és 90%-os nagyfokú cytogenetikai válaszarányt (a 21 értékelhető betegből 19) eredményezett. A komplett molekuláris válaszarány 48% volt (a 102 értékelhető betegből 49). Két vizsgálatban (AJP01 és AUS01) a betegségmentes túlélés (DFS) és a teljes túlélés (OS) folyamatosan meghaladta az 1 évet, és jobb volt a történeti kontrollhoz (DFS p < 0,001; OS p < 0,0001) viszonyítva.

4. táblázat Kemoterápiás kezelési protokollok, amelyeket az imatinib bel kombinációban alkalmaztak

ADE10 vizsgálat

Előfázis	DEX 10 mg/m ² per os az 1-5. napon;
----------	--

	CP 200 mg/m ² i.v. a 3., 4., 5. napon; MTX 12 mg intrathecalis alkalmazás az 1. Napon
Remisszió indukció	DEX 10 mg/m ² per os a 6-7. és 13-16. napon,; VCR 1 mg i.v. a 7. és 14. napon; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 órás), a 7., 8., 14. és 15. napon; CP 500 mg/m ² i.v. (1 órás) az 1. napon; Ara-C 60 mg/m ² i.v. a 22-25. és 29-32. Napon
Konzolidációs terápia I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 órás) az 1. és 15. napon; 6-MP 25 mg/m ² per os az 1-20. napon
Konzolidációs terápia II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), days 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), days 1-5
AAU02 vizsgálat	
Indukciós terápia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v. az 1-3. és 15-16. napon; VCR 2 mg teljes adag i.v. az 1., 8., 15. és 22. napon; CP 750 mg/m ² i.v. az 1. és 8. napon; Prednizon 60 mg/m ² per os az 1-7. és 15-21. napon; IDA 9 mg/m ² per os az 1-28. napon; MTX 15 mg intrathecalis alkalmazás az 1., 8., 15. és 22. napon; Ara-C 40 mg intrathecalis alkalmazás az 1., 8., 15. és 22. napon; Metilprednizolon 40 mg intrathecalis alkalmazás az 1., 8., 15. és 22. napon
Konzolidációs terápia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 óra i.v.(3 órás) az 1-4. napon; Mitoxantron 10 mg/m ² i.v.a 3-5. napon; MTX 15 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon; Metilprednizolon 40 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon
ADE04 vizsgálat	
Előfázis	DEX 10 mg/m ² per os az 1-5. napon; CP 200 mg/m ² i.v. a 3-5. napon; MTX 15 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon
Indukciós terápia I	DEX 10 mg/m ² per os az 1-5. napon; VCR 2 mg i.v. a 6., 13. és 20. napon; Daunorubicin 45 mg/m ² i.v. a 6-7. és 13-14. napon
Indukciós terápia II	CP 1 g/m ² i.v. (1 órás) a 26. és 46. napon; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 órás) a 28-31., 35-38. és 42-45. napon; 6-MP 60 mg/m ² per os a 26-46. napon
Konzolidációs terápia	DEX 10 mg/m ² per os az 1-5. napon; Vindezin 3 mg/m ² i.v. az 1. napon; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 órás) az 1. napon; Etopozid 250 mg/m ² i.v. (1 órás) a 4-5. napon; Ara-C 2 × 2 g/m ² i.v. (3 órás, 12 óránként) az 5. napon
AJP01 vizsgálat	
Indukciós terápia	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 órás) az 1. napon; Daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 órás) az 1-3. napon; Vinkrisztin 1,3 mg/m ² i.v. az 1., 8., 15. és 21. napon; Prednizolon 60 mg/m ² /nap per os
Konzolidációs terápia	Váltó kemoterápiás kezelés: nagy dózisú kemoterápiás kezelés - MTX 1 g/m ² i.v. (24 órás) az 1. napon és Ara-C 2 g/m ² i.v. (12 óránként)

	a) a 2-3. napon, 4 cikluson keresztül
Fenntartó kezelés	VCR 1,3 g/m ² i.v. az 1. napon; Prednizolon 60 mg/m ² per os az 1-5. napon

AUS01 vizsgálat

Indukciós-konzolidációs terápia	Hyper-CVAD kezelés: CP 300 mg/m ² i.v. (3 órás, 12 óránként) az 1-3. napon; Vinkrisztin 2 mg i.v. a 4. és 11. napon; Doxorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 órás) a 4. napon; DEX 40 mg/nap az 1-4. és 11-14. napon, váltva az alábbi kezeléssel: MTX 1 g/m ² i.v. (24 órás) az 1. napon, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 órás, 12 óránként) a 2-3. napon (összesen 8 kezelés)
Fenntartó kezelés	VCR 2 mg i.v. monthly for 13 months; Prednisolone 200 mg oral, 5 days per month for 13 months

Minden kezelési protokoll tartalmaz szteroidot, központi idegrendszeri hatások profilaxisa céljából.

Ara-C: citozin-arabinozid; CP: ciklofoszfamid; DEX: dexametazon; MTX: metotrexát; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: tenipozid; VCR: vinkrisztin; IDA: idarubicin, i.v.: intravénás alkalmazás

Gyermekek és serdülők: Az I2301, nyílt elrendezésű, multicentrikus, szekvenciális kohorszú, nem randomizált, III. fázisú vizsgálatba összesen 93, Ph+ALL gyermek, serdülőkorú és fiatal felnőtt beteget vontak be (1 éves kortól 22 éves korig), és kezelték Imatinib Koanaa-vel (340 mg/m²/nap), az indukciós kezelés után intenzív kemoterápiával kombinálva. Az Imatinib Koanaa-et intermittálva adták az 1-5. kohorszokban, kohorszról-kohorszra növekvő időtartamban, és az Imatinib Koanaa-et korábban kezdve. Az 1. kohorsz kapta a legalacsonyabb és az 5. kohorsz kapta a legmagasabb Imatinib Koanaa intenzitást (az első kemoterápiás ciklusok alatt a leghosszabb a napokban mért időtartam, az Imatinib Koanaa folyamatos, naponkénti adagolásával). Az Imatinib Koanaa folyamatos, naponkénti expozíciója a terápiás ciklus korai időszakában, kemoterápiával kombinálva az 5. kohorsz betegeinél (n = 50) javította a 4 éves, eseménymentes túlélést (EFS), azokhoz a hisztorikus kontrollokhoz képest (n = 120), akik Imatinib Koanaa nélkül kaptak standard kemoterápiát (sorrendben 69,6% vs. 31,6%). A becslt 4 éves teljes túlélés az 5. kohorsz betegeinél 83,6% volt, a hisztorikus kontrolloknál észlelt 44,8%-hoz képest. Az 5. Kohorsz 50 betege közül 20 (40%) esett át haemopoeticus összejt transzplantáción.

5. táblázat Az I2301 vizsgálatban az imatinibbel kombinációban alkalmazott kemoterápiás rezsim

1. konzolidációs blokk (3 hét)	VP-16 (100 mg/m ² /nap, iv.): 1-5. nap Ifoszfamid (1,8 g/m ² /nap, iv.): 1-5. nap MESNA (360 mg/m ² /dózis 3 óránként, 8 dózis/nap, iv.): 1-5. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 6-15. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után i.t. metotrexát (életkorra korrigált): CSAK az 1. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 8., 15. nap
2. konzolidációs blokk (3 hét)	Metotrexát (5 g/m ² 24 óra alatt, iv.): 1. nap Leukovorin (75 mg/m ² a 36. órában, iv.; 15 mg/m ² iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2. és 3. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. nap ARA-C (3 g/m ² /dózis 12 óránként x 4, iv.): 2. és 3. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 4-13. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után

1. reindukciós blokk (3 hét)	VCR (1,5 mg/m ² /nap, iv.): 1., 8. és 15. nap DAUN (45 mg/m ² /nap bólus, iv.): 1. és 2. nap CPM (250 mg/m ² /dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap PEG-ASP (2500 NE/m ² , i.m.): 4. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 5-14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 15. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-7. és 15-21. nap
1. intenzifikációs blokk (9 hét)	Metotrexát (5 g/m ² 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap Leukovorin (75 mg/m ² a 36. órában, iv.; 15 mg/m ² iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2., 3., 16. és 17. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 22. nap VP-16 (100 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap CPM (300 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap MESNA (150 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 27-36. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után ARA-C (3 g/m ² , 12 óránként, iv.): 43. 44. nap L-ASP (6000 NE/m ² , i.m.): 44. nap
2. reindukciós blokk (3 hét)	VCR (1,5 mg/m ² /nap, iv.): 1., 8. és 15. nap DAUN (45 mg/m ² /nap bólus, iv.): 1. és 2. nap CPM (250 mg/m ² /dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap PEG-ASP (2500 NE/m ² , i.m.): 4. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 5-14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 15. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-7. és 15-21. nap
2. intenzifikációs blokk (9 hét)	Metotrexát (5 g/m ² 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap Leukovorin (75 mg/m ² a 36. órában, iv.; 15 mg/m ² iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2., 3., 16. és 17. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 22. nap VP-16 (100 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap CPM (300 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap MESNA (150 mg/m ² /nap, iv.): 22-26. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 27-36. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után ARA-C (3 g/m ² , 12 óránként, iv.): 43., 44. nap L-ASP (6000 NE/m ² , i.m.): 44. nap
Fenntartó kezelés (8 hetes ciklusok) 1–4. Ciklus	MTX (5 g/m ² 24 óra alatt, iv.): 1. nap Leukovorin (75 mg/m ² a 36. órában, iv.; 15 mg/m ² iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2. és 3. nap Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1., 29. nap VCR (1,5 mg/m ² , iv.): 1., 29. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap 6-MP (75 mg/m ² /nap, p.o.): 8-28. nap Metotrexát (20 mg/m ² /hét, p.o.): 8., 15., 22. nap VP-16 (100 mg/m ² , iv.): 29-33. nap CPM (300 mg/m ² , iv.): 29-33. nap MESNA iv., 29-33. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 34-43. nap

Fenntartó kezelés (8 hetes ciklusok) 5. ciklus	Koponya irradiáció (csak az 5. blokkban) 12 Gy 8 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS1 és CNS2 stádiumban van 18 Gy 10 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS3 stádiumban van VCR (1,5 mg/m ² /nap, iv.): 1., 29. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap 6-MP (75 mg/m ² /nap, p.o.): 11-56. nap (Az 5. ciklus 1. napján kezdődő koponya irradiáció 6-10. napja alatt a 6-MP adását abba kell hagyni. A 6-MP-t a koponya irradiáció befejezése utáni 1. nap kell elkezdeni.) Metotrexát (20 mg/m ² /hét, p.o.): 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap
Fenntartó kezelés (8 hetes ciklusok) 6-12. ciklus	VCR (1,5 mg/m ² /nap, iv.): 1., 29. nap DEX (6 mg/m ² /nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap 6-MP (75 mg/m ² /nap, p.o.): 1-56. nap Metotrexát (20 mg/m ² /hét, p.o.): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap

G-CSF = granulocita-kolónia stimuláló faktor, VP-16 = etopozid, MTX = metotrexát, iv. = intravénás, sc. = subcutan, i.t. = intrathecalis, p.o. = per os, i.m. = intramuscularis, ARA-C = citarabin, CPM = ciklofoszfamid, VCR = vinkrisztin, DEX = dexametazon, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E. Coli L-ASP = L-aszparagináz, PEG-ASP = PEG aszparagináz, MESNA = 2-merkaptotétán-szulfonát-nátrium, iii = vagy amíg a MTX-szint < 0,1 µM, Gy = Gray

Az AIT07-vizsgálat egy multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált, II/III. fázisú vizsgálat volt, amelyben 128 (1 - < 18 éves), kemoterápiával kombinációban (imatinibbel kezelt beteg vett részt. úgy tűnik, hogy ennek a vizsgálatnak a biztonságossági adatai a Ph+ALL-ben szenvedő betegeknek összhangban vannak az imatinib biztonságossági profiljával.

Recidiváló/refrakter Ph+ ALL: Imatinib monoterápiát alkalmazva recidiváló/refrakter Ph+ ALL-es betegekben, a terápiás válasz szempontjából értékelhető a 411 betegből 53 betegben 30%-os hematológiai válaszarányt (9% komplett) és 23%-os nagyfokú cytogenetikai válaszarányt értek el. (Fontos megjegyezni, hogy a 411 betegből 353-at egy kiterjesztett gyógyszerhozzáférési program keretében kezeltek, és esetükben nem gyűjtöttek adatokat a primer válaszról.) A progresszióig eltelt idő mediánértéke a teljes 411 fős recidiváló/refrakter Ph+ ALL-es betegmintában 2,6-3,1 hónap volt, a teljes túlélés mediánértéke a 401 értékelhető beteg esetében 4,9-9 hónap volt. Hasonló eredményeket kaptak, amikor az adatok ismételt elemzésekor csak az 55 éves és idősebb betegek adatait vizsgálták.

Klinikai vizsgálatok MDS/MPD-ben

Ebben az indikációban az Imatinib Koanaa alkalmazásáról nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre. Ezen tapasztalatok a hematológiai és a cytogenetikai válaszarányokon alapulnak. Nem végeztek klinikai előnyt vagy a túlélés javulását igazoló klinikai vizsgálatokat. Egy nyílt, multicentrikus, II. fázisú klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) tanulmányozták az Imatinib Koanaa hatásait Abl, Kit vagy PDGFR proteín tirozinkinázokkal kapcsolatban álló, életet veszélyeztető betegségekben szenvedő egyénekből álló különböző betegcsoportokban. Ebbe a vizsgálatba 7 MDS/MPD-ben szenvedő beteget vontak be, akik napi 400 mg Imatinib Koanaa-et kaptak. 3 betegnél komplett hematológiai válasz (CHR), egy betegnél részleges hematológiai válasz (PHR) jelentkezett. Az eredeti analízis idején a 4 PDGFR génterendeződést mutató beteg közül 3-nál jelentkezett hematológiai válasz (2 CHR és 1 PHR). Ezen betegek életkora 20-72 év között volt.

Azért, hogy hosszú távú biztonságossági és hatásossági adatokat gyűjtsenek a PDGFR-β génterendeződéssel társuló myeloproliferatív daganatokban szenvedő olyan betegektől, akiket Imatinib Koanaa-vel kezeltek, egy obszervációs regisztert (L2401-vizsgálat) hoztak létre. Az ebbe a regiszterbe bevont 23 beteg 264 mg-os medián napi dózisban kapott Imatinib Koanaa-et (szélső értékek: 100-400 mg), 7,2 éves medián időtartamban (szélső értékek: 0,1 - 12,7 év). A regiszter obszervációs jellegéből adódóan a 23 bevont betegből a hematológiai vizsgálati adatok 22 betegnél, a citogenetikai vizsgálati eredmények 9 betegnél, a molekuláris vizsgálati adatok 17 betegnél álltak rendelkezésre.

Konzervatíván feltételezve, hogy azok a betegek, akikenél az adatok hiányoztak, non-reszponderek

voltak, komplett hematológiai választ 20/23 (87%) betegnél, komplett cytogenetikai választ 9/23 (39,1%) betegnél, és molekuláris választ 11/23 (47,8%) betegnél figyeltek meg. Amikor a válaszadási arányt olyan betegeknek számították, akiknél legalább egy valós vizsgálati adat volt, a CHR, CCyR és MR válaszadási arány sorrendben 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) és 11/17 (64,7%) volt.

13 publikált esettanulmányban további 24 MDS/MPD-s betegről számoltak be. 21 beteget kezeltek napi 400 mg Imatinib Koanaa-vel, míg a másik 3 beteg kisebb adagot kapott. 11 betegben mutattak ki PDGFR génátrendeződést, akik közül 9-nél jelentkezett CHR és egynél PHR. Ezen betegek életkora 2-79 év között volt. Egy utóbbi megjelent publikáció szerint, mely ebből a 11 betegből 6-ról naprakész információkat közöl, ezen betegek mindegyike cytogenetikai remisszióban maradt (32-38 hónap). Ugyanez a publikáció hosszú távú követési adatokat közöl 12 PDGFR génátrendeződéssel társuló MDS/MPD-ben szenvedő betegről (a B2225 vizsgálatba bevont 5 beteg). Ezek a betegek átlagosan 47 hónapon keresztül (24 nap-60 hónap) kaptak Imatinib Koanaa-et. Ezek közül 6 beteg esetében a követési idő jelenleg meghaladja a 4 évet. 11 beteg esetében jelentkezett gyorsan kialakuló CHR, 10 beteg esetében szűntek meg teljesen a cytogenetikai rendellenességek és csökkent vagy nem volt kimutatható a RT-PCR-rel mért fúziós transzkripció. A hematológiai válasz átlagosan 49 hónapig (19-60 hónap), illetve a cytogenetikai válasz átlagosan 47 hónapig (16-59 hónap) maradt fent. A teljes túlélés a diagnózis időpontjától számítva 65 hónap (25-234 hónap). Az Imatinib Koanaa alkalmazása a genetikai transzlokációt nem mutató betegek esetében rendszerint nem eredményez javulást.

MDS/MPD-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkel nincsenek kontrollós vizsgálatok. Négy publikációban öt (5), PDGFR-rel társult, MDS/MPD-ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. Ezen betegek életkora 3 hónap és 4 év közé esett, és az imatinibet napi 50 mg-os dózisban vagy napi 92,5-340 mg/m² közötti dózisokban kapták. Minden beteg teljes hematológiai választ, cytogenetikai választ és/vagy klinikai választ ért el.

Klinikai vizsgálatok HES/CEL-ben

Egy nyílt, multicentrikus, II. fázisú klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) az Abl, Kit vagy PDGFR protein tirozinkinázokkal kapcsolatban álló életveszélyes betegségekből szenvedő betegek különféle populációiban vizsgálták az Imatinib Koanaa-et. Az ezen vizsgálatba bevont 14 HES/CEL-ben szenvedő beteg naponta 100-1000 mg adagban kapott Imatinib Koanaa-et. 35 publikált esettanulmányban és eset-sorozatban további 162 HES/CEL-ben szenvedő betegről számoltak be, akik naponta 75-800 mg adagban kaptak Imatinib Koanaa-et. Összesen 176 betegből 117 esetében vizsgálták a citogenetikai rendellenességeket. E 117 beteg közül 61 esetében mutatták ki a FIP1L1-PDGFR α fúziós kinázt. 3 másik publikációban további 4 FIP1L1-PDGFR α fúziós kináz pozitív, HES-ben szenvedő betegről számoltak be. Mind a 65 FIP1L1-PDGFR α fúziós kináz pozitív beteg teljes hematológiai választ ért el, amely hónapokig fennmaradt (1+-44+ hónap, a bejelentés időpontjához cenzorálva). Amint arról egy utóbbi megjelent publikációban beszámoltak, a 65 beteg közül 21 ért el teljes molekuláris remissziót átlagosan 28 hónapos (13-67 hónap) követési idő mellett. Ezen betegek életkora 25-72 év között volt. Az esettanulmányokban ezenkívül a vizsgálatvezetők a tünetegyüttes és az egyéb szervekben fellépett működési rendellenességek javulásáról számoltak be. Javulásról számoltak be az alábbi szervrendszerek tekintetében: idegrendszer, bőr/bőr alatti szövetek, légzőrendszer/mellkas/mediastinum, vázizom/kötőszövet/érrendszer és emésztőrendszer.

HES/CEL-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkel nincsenek kontrollós vizsgálatok. Három publikációban három (3), PDGFR-rel társult, HES-ben és CEL-ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. Ezen betegek életkora 2 és 16 év közé esett, és az imatinibet napi 300 mg/m²-es dózisban vagy napi 200-400 mg közötti dózisokban kapták. Minden beteg teljes hematológiai választ, teljes cytogenetikai választ és/vagy teljes molekuláris választ ért el.

Klinikai vizsgálatok nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben

Egy nyílt, randomizált, nem kontrollós, nemzetközi II. fázisú vizsgálat történt nem-operábilis vagy metasztatizáló malignus gastrointestinalis stromalis tumorban (GIST-ben) szenvedő betegek bevonásával. 147 beteget válogattak be a vizsgálatba, és a randomizációt követően napi egyszer 400 vagy 600 mg Imatinib Koanaa-et kaptak *per os*, 36 hónapig. Ezen betegek életkora 18-tól 83 év közötti,

kórszöveti diagnózisuk Kit-pozitív malignus GIST volt, mely inoperábilis és/vagy metasztatikus volt.

Az immunhisztokémiai vizsgálatuk rutinszerűen Kit antitesttel történt (A-4502, nyúl polyclonalis antiszérum, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA), antigen visszanyeréses avidin-biotin-peroxidáz komplex módszerrel történő vizsgálat szerint.

Az objektív terápiás válasz volt a hatékonyság elsődleges bizonyítéka. A daganatnak legalább egy helyen mérhetőnek kellett lennie. A terápiás válaszokat a Southwestern Oncology Group (SWOG) kritériumok alapján mérték. Az eredményeket a 6. táblázat mutatja be.

6. táblázat A legjobb tumorválasz az STIB2222 vizsgálatban (GIST)

Best response	Minden dózis (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Komplett válasz	1 (0,7)
Részleges válasz	98 (66,7)
Stabil betegség	23 (15,6)
Progresszív betegség	18 (12,2)
Nem értékelhető	5 (3,4)
<u>Nem ismert</u>	<u>2 (1,4)</u>

A két dozírozású csoport között a terápiás válasz vonatkozásában nem volt különbség. Az interim analízis idején stabil állapotban levő betegek szignifikáns része részleges választ ért el a hosszabb kezelés során (a medián követési idő 31 hónap). A válasz megjelenéséig eltelt idő mediánértéke 13 hét volt (95% CI 12–23). A kezelésre reagálók között a kezelés elégtelenné válásáig eltelt idő mediánértéke 122 hét volt (95% CI 106–147), míg a teljes vizsgálati mintában ez az érték 84 hét volt (95% CI 71–10⁹). Az általános túlélés mediánértéke még nem értékelhető. A Kaplan-Meier becslés szerint a 36 hónapos nyomonkövetés utáni túlélés 68% volt.

Két klinikai vizsgálatban (B2222 vizsgálat és az S0033 intergroup vizsgálat) az Imatinib Koanaa napi adagját 800 mg-ig emelték azon betegekben, akiknek a betegsége alacsonyabb, napi 400 mg vagy 600 mg adag mellett progressziót mutatott. A napi adagot összesen 103 betegben emelték 800 mg-ra; 6 beteg ért el részleges választ, és 21 beteg állapota stabilizálódott az adag emelését követően, ami 26%-os klinikai előnynek felel meg. A rendelkezésre álló biztonsági adatok arra utalnak, hogy a napi 400 mg vagy 600 mg adag mellett progressziót mutató betegekben az Imatinib Koanaa napi adagjának 800 mg-ra való emelése nem befolyásolja a készítmény biztonságossági profilját.

A GIST adjuváns kezelése során folytatott klinikai vizsgálatok

Adjuvánsként az Imatinib Koanaa-et egy multicentrikus, kettős-vak, hosszú távú, placebo-kontrollos, III. fázisú vizsgálatban (Z9001) értékelték, melybe 773 beteget vontak be. Ezeknek a betegeknek az életkora 18 és 91 év között volt. Olyan betegeket vontak be, akiknek a szövettani diagnózisa immunhisztokémiai vizsgálatlal igazolt, Kit protein expresszáló primer GIST volt, és a tumor legnagyobb átmérője ≥ 3 cm volt, és a GIST teljes, makroszkópos reszekciója a nyilvántartásba vétel előtt 14-70 nappal történt. A primer GIST reszekcióját követően a betegeket a két kar egyikébe randomizálták: napi 400 mg Imatinib Koanaa vagy ennek megfelelő placebo, egy éven át.

A vizsgálat elsődleges végpontja a kiújulás-mentes túlélés (recurrence-free survival – RFS) volt, melynek definíciója a randomizációtól a kiújulásig vagy a bármely okból bekövetkező halál időpontjáig eltelt idő.

Az Imatinib Koanaa szignifikánsan meghosszabbította a kiújulás-mentes túlélést, az Imatinib Koanaa-

csoportban a betegek 75%-a kiújulás-mentes volt a 38. hónapban, a placebo-csoportban észlelt 20 hónappal szemben (95%-os CI sorrendben: [30 - nem megbecsülhető]; [14 - nem megbecsülhető]; (relatív hazárd = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Egy év után a teljes kiújulás-mentes túlélés szignifikánsan jobb volt az Imatinib (97,7%), mint a placebo esetén (82,3%), ($p < 0,0001$). A kiújulás kockázata a placebohoz képest így mintegy 89%-kal csökkent (relatív hazárd = 0,113 [0,049-0,264]).

A primer GIST operációján átesett betegeknél a kiújulás kockázatát az alábbi prognosztikai faktorok alapján retrospektív módon értékelték: a daganat mérete, a mitotikus-index, a daganat lokalizációja. A 713 fős beválogatás szerinti populációból (intention-to-treat – ITT) a mitotikus-indexre vonatkozó adatok 556 beteg esetén álltak rendelkezésre. A United States National Institutes of Health (NIH) és az Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) kockázat-besorolása szerint végzett alcsoport-analízis eredményeit a 7. táblázat mutatja. Nem észleltek előnyt az alacsony és a nagyon alacsony kockázatú csoportokban. Nem észleltek teljes túlélési előnyt.

7. táblázat A Z9001-vizsgálat NIH és AFIP kockázat-besorolása szerinti kiújulás-mentes túlélés (RFS) analíziseinek összefoglalása

Kockázat-besorolás	Kockázati szint	Betegek %-a	Események száma / Betegek száma	Összesített relatív hazárd (95%-os CI)*	RFS-arányok (%)	
					12 hónap	24 hónap
			Imatinib Koanaa vs. placebo		Imatinib Koanaa vs. placebo	Imatinib Koanaa vs. placebo
NIH	Alacsony	29,5	0/86 vs. 2/90	N.m.	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Közepes	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Magas	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Nagyon alacsony	20,7	0/52 vs. 2/63	N.m.	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Alacsony	25,0	2/70 vs. 0/69	N.m.	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Közepes	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Magas	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

* Teljes követési időszak; N.m. – Nem megbecsülhető

Egy második multicentrikus, nyílt, III. fázisú vizsgálat (SSG XVIII/AIO) a 12 hónapig tartó, napi 400 mg Imatinib Koanaa-kezelést hasonlította össze a 36 hónapos kezeléssel olyan betegeknél, akiknél megtörtént a GIST műtéti reszekciója, és teljesült a következők egyike: a tumor átmérője > 5 cm és a mitózisszám nagy nagyítású látóterenként $> 5/50$, vagy a tumor átmérője > 10 cm bármilyen mitózisszám mellett, vagy bármilyen tumorméret mellett a mitózisszám nagy nagyítású látóterenként $> 10/50$, vagy a tumor rupturált a peritoneális űrbe. Összesen 397 beteg egyezett bele a részvételbe, és került randomizálásra a vizsgálatba (199 beteg a 12 hónapos karra és 198 beteg a 36 hónapos karra), akiknek a medián életkora 61 év volt (szélső értékek 22 és 84 év). A követés medián időtartama 54 hónap volt (a randomizáció napjától az adatok lezárásáig), és az első beteg randomizálásától az adatok lezárásáig eltelt idő összesen 83 hónap volt.

A vizsgálat elsődleges végpontja a kiújulás-mentes túlélés (RFS) volt, amit a randomizációtól a recidíváig vagy a bármilyen okból bekövetkező elhalálozásig eltelt idővel definiáltak.

A 36 hónapos Imatinib Koanaa-kezelés a 12 hónapos Imatinib Koanaa-kezeléshez képest szignifikánsan meghosszabbította a kiújulás-mentes túlélést (a teljes relatív hazárd [HR] = 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (8. táblázat, 1. ábra).

Emellett a 36 hónapos Imatinib Koanaa-kezelés a 12 hónapos Imatinib Koanaa-kezeléshez képest

szignifikánsan meghosszabbította a teljes túlélést (OS) (HR = 0,45 [0,22, 0,89], p = 0,0187) (8. táblázat, 2. ábra).

Hosszabb kezelési időtartam (> 36 hónap) késleltetheti a további kiújulásokat, bár ennek a teljes túlélésre kifejtett hatása nem ismert.

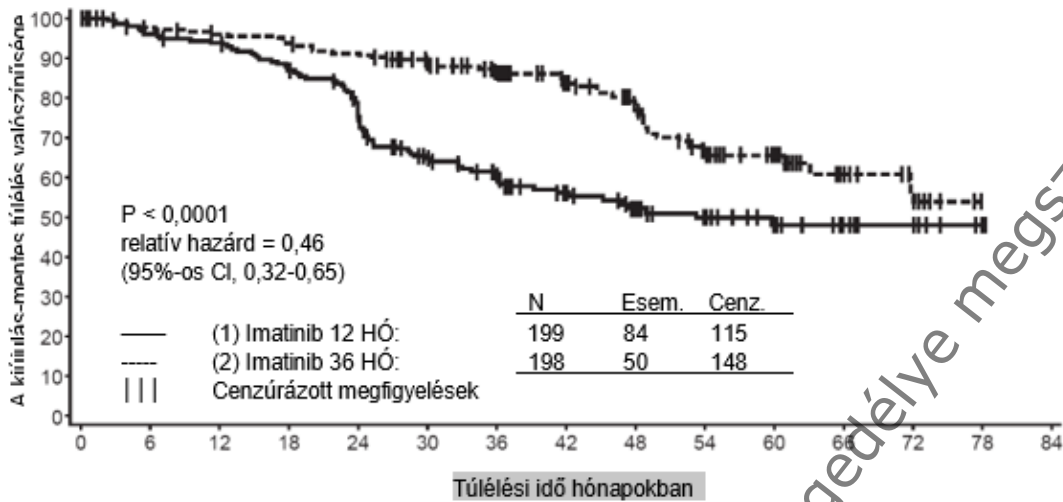
Az összes halálesetek száma 25 volt a 12 hónapos terápiás karon és 12 volt a 36 hónapos terápiás karon.

A 36 hónapos imatinib-kezelés jobb volt a 12 hónaposnál az ITT analízisben, azaz a teljes vizsgálati populációt tekintve. Egy tervezett mutáció-típus szerinti alcsoport-analízisben az olyan betegek 36 hónapos kezelésre vonatkozó kiújulás-mentes túlélés relatív házárda, akiknél a 11-es exon mutálódott, 0,35 volt [95% CI: 0,22, 0,56]. Az alacsony észlelt esetszám miatt más, kevésbé általános mutáció alcsoportokra nem lehet következtetéseket levonni.

8. táblázat 12 hónapos és 36 hónapos Imatinib Koanaa-kezelés (SSGXVIII/AIO-vizsgálat)

	12 hónapos terápiás kar	36 hónapos terápiás kar
RFS	%(CI)	%(CI)
12 hónap	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 hónap	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 hónap	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 hónap	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 hónap	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
Túlélés		
36 hónap	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 hónap	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 hónap	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

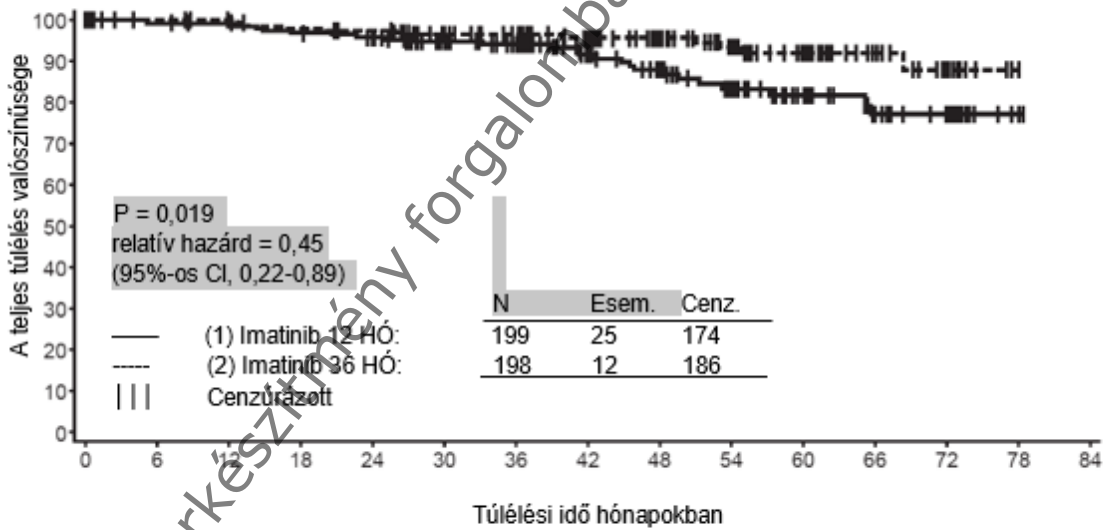
1. ábra A primer kiújulás-mentes túlélés végpont Kaplan-Meier-féle becslése (ITT populáció)



Veszélyeztetettek: Események

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

2. ábra A teljes túlélés Kaplan-Meier-féle becslése (ITT populáció)



Veszélyeztetettek: Események

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

A c-Kit pozitív GIST-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkal nincsenek kontrollos vizsgálatok. Hét publikációban tizenhét (17), GIST-ben (Kit-tel és PDGFR mutációkkal vagy azok nélkül) szenvedő betegről számoltak be. Ezen betegek életkora 8 és 18 év közé esett, és az imatinibet mind adjuváns kezelésként, mind metasztatizáló betegség esetén napi 300-800 mg közötti dózisban kapták. A GIST miatt kezelt gyermekgyógyászati betegek többségénél nem voltak a c-kit vagy PDGFR mutációkat megerősítő adatok, ami kevert klinikai kimenetelhez vezethetett.

Klinikai vizsgálatok DFSP-ben

Egy nyílt, II. fázisú multicentrikus klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) többek között 12 DFSP-ben szenvedő beteget kezeltek napi 800 mg Imatinib Koanaa-kezeléssel. A DFSP-s betegek életkora 23 és 75 év között volt; a DFSP metasztatikus, az induláskor reszekciós műtétet követően lokálisan recidiváló volt, és a vizsgálatba történő bevonáskor további reszekciós műtétre nem tekintették őket alkalmasnak. A 12 bevont betegből 9 adott választ: 1 beteg teljes választ, 8 beteg részleges választ. A részleges választ adók közül 3 beteg a későbbiekben műtéti beavatkozást követően vált betegségmentessé. A B2225 vizsgálatban a kezelés időtartamának mediánértéke 6,2 hónap volt (a maximum időtartam 24,3 hónap volt). További 6, Imatinib Koanaa-kezelésű DFSP-s betegről (életkor: 18 hónap-49 év) számoltak be 5 publikált esettanulmányban. A szakirodalomban szereplő felnőtt betegek Imatinib Koanaa adagja napi 400 mg (4 eset) vagy 800 mg (1 eset) volt. Az 5 reagáló betegből 3 teljes választ, 2 részleges választ adott. A szakirodalomban közölt esetekben a kezelés időtartamának mediánértéke 4 hét és több mint 20 hónap között volt. A t(17:22)[(q22;q13)] transzlokáció vagy ennek génproduktuma kimutatható volt az Imatinib Koanaa-kezelésre reagáló összes betegben.

DFSP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkel nincsenek kontrollált vizsgálatok. Három publikációban öt (5), DFSP-ben és PDGFR-ben szenvedő betegnél géntrendeződésről számoltak be. Ezen betegek életkora újszülött kor és 14 év közé esett, és az imatinibet napi 50 mg-os dózisban vagy napi 400-520 mg/m² közötti dózisokban kapták. Minden beteg parciális és/vagy teljes remissziót ért el.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az Imatinib Koanaa farmakokinetikai tulajdonságai

A Imatinib Koanaa farmakokinetikáját 25 mg – 1000 mg közötti dózistartományban vizsgálták. A plazma farmakokinetikai profilját az 1. és a 7. vagy 28. napon vizsgálták, amikor a plazmakoncentráció steady state állapotba került.

Felszívódás

Az imatinib átlagos abszolút biológiai hasznosulása 98%. Orális dózis alkalmazása után a plazma imatinib AUC szintje nagy egyéni variabilitást mutatott. Erősen zsíros étkezéssel együtt bevéve az imatinib felszívódása minimálisan csökkent (a C_{max} 11%-kal csökkent, a t_{max} 1,5 órával nyúlt meg) és az AUC kissé csökkent (7,4%) az éhgyomri értékekhez képest. Az előzetes gastrointestinalis sebési beavatkozás hatását a gyógyszer felszívódására nem vizsgálták.

Eloszlás

In vitro kísérletekre alapozva, klinikailag használatos koncentrációiban az imatinib plazmafehérjékhez való kötődése 95%-os, elsősorban albuminhoz és alfa-glikoproteinsavhoz, kevésbé a lipoproteinhez.

Biotranszformáció

A fő keringő metabolitja emberben az N-demetilált piperazin származék, ami az anyavegyületéhez hasonló *in vitro* hatékonyságot mutat. E metabolit plazma AUC-értéke az imatinibénak mindössze 16%-aként detektálható. Az N-demetilált metabolit plazmafehérje-kötődése hasonló az anyavegyületéhez.

Az imatinib és az N-demetil metabolit együttesen képezi a keringő radioaktivitás (AUC_{0-48h}) körülbelül 65%-át. A többi kis számú metabolit tette ki a további keringő radioaktivitást.

In vitro vizsgálatok szerint a CYP3A4 volt a legfontosabb humán P450 enzim, ami az imatinib biotranszformációját katalizálja. A lehetséges gyógyszerinterakciók közül (acetaminofen, aciklovir, allopurinol, amfotericin, citarabin, eritromicin, flukonazol, hidroxikarbamid, norfloxacin, penicillin V) csak az eritromicin (IC₅₀ 50 µM) és a flukonazol (IC₅₀ 118 µM) gyakorolt az imatinib metabolizmusra gátlóhatást, ami klinikai jelentőséggel bírhat.

In vitro az imatinib a CYP2C9, CYP2D6 és CYP3A4/5 marker szubsztrátjainak kompetitív inhibitora. A K_i humán máj microsómákban a fenti sorrendben 27, 7,5 és 7,9 µmol/l értéket ért el. Betegekben az

imatinib maximális plazmakoncentráció 2–4 $\mu\text{mol/l}$ volt, következésképp az egyidejűleg adott, CYP2D6 és/vagy CYP3A4/5 - mediált metabolizmusú gyógyszerek gátlása valószínűsíthető. Az imatinib nem interferál az 5-fluorouracil biotranszformációjával, de a CYP2C8 ($K_i = 34,7 \mu\text{M}$) kompetitív gátlásának eredményeképpen gátolja a paklitaxel metabolizmusát. Ez a K_i érték lényegesen magasabb, mint a betegekben várt imatinib plazmaszint, tehát valószínű, hogy nem várható interakció sem az imatinibbel együtt adott 5-fluorouracillal, sem a paklitaxellel.

Elimináció

A bevitt vegyület visszamérésével a ^{14}C -gyel jelzett imatinib egyszeri orális bevitelét követően annak hozzávetőlegesen 81%-a 7 napon belül a széklettel (az adag 68%-a), ill. a vizelettel (az adag 13%-a) távozott. A változatlan imatinib a dózis 25%-át (5%-a a vizeletben, 20%-a a székletben) tette ki, a többi metabolitként ürült.

Plazma farmakokinetika

Egészséges önkéntesek orális kezelése során a $t_{1/2}$ körülbelül 18 óra volt, ami a napi egyszeri adagolást támasztja alá. 25 mg – 1000 mg közötti imatinib adagok orális adását követően az adag emelésével az AUC is lineárisan, dózisarányosan növekedett. Az ismételt adagolás az imatinib farmakokinetikáját nem változtatta meg, steady state állapotban, napi egyszeri adagolás mellett az akkumuláció 1,5–2,5-szeres volt.

Farmakokinetika GIST betegekben

Ugyanazon napi (400 mg-os) dózis mellett a GIST betegekben a steady state expozíció 1,5-szerese volt a CML-ben megfigyeltnek. Az előzetes populációs farmakokinetikai adatok alapján a GIST betegekben három változót (albumin- és bilirubinszint, fehérvérsejtszám) találtak, melynek szignifikás kapcsolata volt az imatinib farmakokinetikájával. Az albuminszint csökkenése a clearance (CL/f) csökkenését vonta maga után; a magasabb fehérvérsejtszám pedig a CL/f csökkenéséhez vezetett. Ezek az összefüggések azonban nem eléggé kifejezettek ahhoz, hogy dózismódosítást tegyenek indokoltá. Ebben a betegcsoportban a májmetasztázis potenciálisan májelégtelenséghez és csökkent metabolizmushoz vezethet.

Populációs farmakokinetika

CML-es betegek körében végzett populációs farmakokinetikai vizsgálatok szerint a volumen megoszlást az életkor valamelyest befolyásolja (12% növekedés > 65 évesek körében). Ezt a különbséget nem tartják klinikailag szignifikánsnak. A testtömegnek az imatinib clearance-ére hatása van, pl. egy 50 kg-os egyén esetén az átlagos clearance várhatóan 8,5 l/óra, míg egy 100 kg-os esetén 11,8 l/óra értékre növekszik. Ezek a változások azonban nem indokolják, hogy a dózist a testtömeg függvényében módosítani kelljen. A nemnek nincs hatása az imatinib kinetikájára.

Farmakokinetika gyermekekben

I. fázisú és II. fázisú vizsgálatokban, gyermekeknek és serdülőknek az imatinibet orálisan adva az - a felnőttekhez hasonlóan - gyorsan felszívódott. Gyermekekben a 260, ill. 340 $\text{mg/m}^2/\text{nap}$ adagolás ugyanazt az expozíciót adta, mint a felnőttek 400 mg-os, ill. 600 mg-os adagja. Az $\text{AUC}_{(0-24)}$ -értékeket az 1. és a 8. napon összehasonlítva, 340 $\text{mg/m}^2/\text{nap}$ dózisu ismételt, napi egyszeri adagolás esetén 1,7-szeres akkumulációt találtak.

A hematológiai betegségekben (CML, Ph+ALL vagy más, imatinibbel kezelt hematológiai kórképek) szenvedő gyermekek és serdülők összesített populációs farmakokinetikai analízise alapján az imatinib clearance-e a testfelszínnel együtt nő. A testfelszín hatásának korrekciója után más demográfiai jellemzők, mint például az életkor, a testtömeg és a testtömeg-index nem voltak klinikailag jelentős hatással az imatinib expozíciójára. Az analízis megerősítette, hogy a gyermekeknek és serdülőknek naponta egyszer adott 260 mg/m^2 -es (a napi egyszeri 400 mg-ot nem meghaladó) vagy a naponta egyszer adott 340 mg/m^2 -es (a napi egyszeri 600 mg-ot nem meghaladó) dózis esetén a náluk mért imatinib-expozíció azokéhoz a felnőtt betegekéhez volt hasonló, akik naponta egyszer 400 mg vagy 600 mg imatinibet kaptak.

Károsodott szervműködés

Az imatinib és metabolitjai nem ürülnek jelentős mértékben a vesén át. Az enyhe vagy közepes mértékű vesekárosodásban szenvedő betegekben magasabbnak tűnik a plazma expozíció mértéke, mint az egészséges vesefunkciójú betegekben. A növekedés körülbelül 1,5–2-szeres, ami a plazma AGP-szint 1,5-szeres emelkedésének felel meg (az imatinib erősen kötődik az AGP-hez). Az imatinib szabad gyógyszer clearance-e valószínűleg hasonló a károsodott és az egészséges vesefunkciójú betegek esetében, mivel a renális kiválasztás csak kismértékben játszik szerepet az imatinib eliminációjában (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Bár a farmakokinetikai elemzések eredményei azt mutatták, hogy számottevő az egyének közötti variáció, az átlagos imatinib expozíció a normális májműködésű betegekhez viszonyítva nem fokozódott a különböző mértékben beszűkült májfunkciójú betegek esetében (lásd 4.2, 4.4, és 4.8 pontok).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az imatinib preklinikai biztonságossági profilját patkányokban, kutyákban, majmokban és nyulakban vizsgálták.

Ismételt dózisu toxicitási vizsgálatok enyhe-mérsékelt fokú hematológiai elváltozást mutattak patkányokban, kutyákban és majmokban, amit csontvelőeltérés kísért patkányokban és kutyákban.

Patkányokban és kutyákban a célszerv a máj volt. Mindkét fajban enyhe-mérsékelt transzaminázszint-emelkedést és csekély mértékű koleszterin-, triglicerid-, teljes fehérje- és albuminszint-csökkenést figyeltek meg. Patkányok májában hisztopatológiai eltérést nem észleltek. Két hétig kezelt kutyákban súlyos májtoxicitást észleltek, emelkedett májenzimszint értékekkel, hepatocellularis necrosissal, epeút necrosissal és epeút hyperplasiával.

Két hétig kezelt majmokban vesetoxicitást észleltek, a vesetubulusok focalis mineralisatiójával és dilatációjával, valamint tubularis nephrosissal. Ezek közül több majomban megnövekedett karbamid-nitrogén (BUN) és kreatininszint volt észlelhető. Patkányokban, 13 hetes vizsgálatban, ≥ 6 mg/ttkg dózisok alkalmazása mellett a vesepapilla és a húgyhólyag transitionalis epitheliumának hyperplasiáját észlelték szérum-, ill. vizeleteltérés nélkül. Krónikus imatinib-kezeléskor az opportunist fertőzések gyakoribb előfordulását észlelték.

Egy 39 hetes, majmokban végzett vizsgálatban, a legalacsonyabb 15 mg/ttkg dózis – körülbelül egyharmada a testfelületre számított maximális, 800 mg-os humán dózishoz – alkalmazása mellett nem állapították meg a „nem észlelhető kedvezőtlen hatás szintet” (NOAEL – no observed adverse effect level). Ezekben az állatokban a kezelés a normálisan szuppresszált malariás infectio rosszabbodását eredményezte.

Az imatinib nem bizonyult genotoxikusnak *in vitro* baktériumsejt assay-ben (Ames teszt), *in vitro* emlőssejt tesztben (egér lymphoma) és *in vivo* patkány micronucleus tesztben. Pozitív genotoxikus hatást figyeltek meg egy *in vitro* emlőssejt assay-ben (kínai hörcsög ovarium) clastogenicitást tekintve (chromosoma aberratio) metabolikus aktiváció fennállásakor. Ames tesztben a gyártási folyamat két közbenső vegyülete - ami a végtermékben is jelen van - pozitív mutagén hatásának bizonyult. A közbenső vegyületek egyike egér lymphoma tesztben is pozitív hatásának bizonyult.

Fertilitási vizsgálatban hímpatkányokban a párosodást megelőző 70 napon alkalmazott 60 mg/ttkg dózis alkalmazásakor, ami körülbelül megfelel a testfelületre számított 800 mg/nap maximális klinikai dózishoz, a testicularis és epididymalis tömeg, valamint a mozgó spermiumok arányának csökkenését észlelték. Mindez ≤ 20 mg/ttkg alkalmazott dózisban nem volt megfigyelhető. Kutyákban, ha az orális dózis ≥ 30 mg/ttkg, a spermatogenesis csekélytől mérsékelt fokig terjedő csökkenését figyeltek meg. Amikor nőtény patkányokat kezelték a párosodást megelőző 14 napon és a 6. gestatio napig, az adott kezelés nem volt hatással a párosodásra, és a vemhesség vált patkányok számára. Nőtény

patkányokban 60 mg/ttkg dózis szignifikáns mértékben fokozta a postimplantációs spontán abortus előfordulását, és csökkentette az élő foetusok számát, mely ≤ 20 mg/ttkg esetén nem észlelhető.

Egy, a patkányokban végzett orális pre-, ill. postnatalis fejlődési vizsgálatban vörös hüvelyi folyás mutatkozott a 14. vagy a 15. gestációs napon a 45 mg/ttkg/nap adagot kapó csoportban. Ugyanezen adagon a halvaszületési arány és az első négy napban bekövetkező magzati halálozási arány megnövekedett. Az F₁ utódok esetében – ugyanezen adag mellett – kisebb volt az átlagos testtömeg a születéstől elhullásukig, és a praeputialis elkülönítést szükségessé tevő alomszám némileg csökkent. Bár az F₁ utódok fertilitása nem csökkent, a 45 mg/kg nap adag mellett nagyobb számú volt az intrauterin felszívódás, és kisebb számú az életképes foetusok száma. Az anyaállatra és az F₁ generációra a „nem észlelhető hatás szint” (NOEL - no observed effect level) értéke 15 mg/ttkg/nap volt, ami a 800 mg maximális humán adag negyedének felel meg.

Patkányokban az organogenezis ideje alatt alkalmazott ≥ 100 mg/ttkg (ami körülbelül megfelel a testfelületre számított 800 mg/nap maximális humán klinikai dózishoz) imatinib adag teratogénnek bizonyult. A teratogén hatások közé tartozott az exencephalia vagy encephalocèle, a frontális csontok hiánya/hiányos kifejlődése és a parietális csontok hiánya. Ezek a hatások nem voltak észlelhetők ≤ 30 mg/ttkg adagokban.

Fiatal patkányokon végzett fejlődés toxikológiai vizsgálatban (az ellés utáni 10. és 70. napon) a felnőtt patkányokban már ismert célszervekhez képest nem azonosítottak új célszerveket. A juvenilis toxikológiai vizsgálatban a legnagyobb ajánlott 340 mg/m²-es dózis mellett, amely az átlagos gyermekgyógyászati expozíció 0,3-2-szerese, a növekedésre gyakorolt hatásokat, a vagina késői megnyílását és a fityma késői elválását észlelték. Ezen kívül fiatal állatoknál a legnagyobb ajánlott 340 mg/m²-es dózis mellett, amely az átlagos gyermekgyógyászati expozíció 2-szerese, mortalitást is megfigyeltek (az elválasztás ideje körül).

A patkányokon végzett 2 éves karcinogénitási vizsgálatban 15, 30 és 60 mg/kg/nap imatinib adása az élettartam statisztikailag szignifikáns csökkenését eredményezte: hímek esetében 60 mg/kg/nap, nőstények esetében ≥ 30 mg/kg/nap adag mellett. Az elpusztult egyedek hisztopatológiai vizsgálata során kimutatták, hogy a halál és az el nem pusztult egyedek feláldozásának oka elsősorban a cardiomyopathia (mindkét nem esetében), a krónikus progresszív nephropathia (nőstények esetében) és a praeputium-mirigy papilloma volt. A daganatos elváltozások a vesét, a húgyhólyagot, a húgycsövet, a praeputium- és clitoris-mirigyeket, a vékonybelet, a mellékpajzsmirigyet, a mellékvesét és a nem mirigyes gyomrot érintették.

Praeputium- és clitoris-mirigy papillomák/carcinomák kialakulását 30 mg/kg/nap dózistól kezdődően észlelték, amely megfelel a 400 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 0,5-szörösének, vagy a 800 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 0,3-szörösének, illetve gyermekekben a 340 mg/m²/nap expozíció (AUC-n alapuló) 0,4-szeresének. A nem észlelhető hatásszint (NOEL) 15 mg/kg/nap volt. Vese adenómát/carcinómát, húgyhólyag- és húgycső papillómát, vékonybél adenocarcinómát, mellékpajzsmirigy adenómát, jó- és rosszindulatú medulláris mellékvese adenómát, valamint nem mirigyes gyomor papillómát/carcinómát 60 mg/kg/nap dózishoz figyeltek meg, amely megfelel a 400 vagy 800 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 1,7- vagy 1-szeresének, illetve gyermekekben a 340 mg/m²/nap expozíció (AUC-n alapuló) 1,2-szeresének. A nem észlelhető hatásszint (NOEL) 30 mg/kg/nap volt.

Még nem tisztázott, hogy a patkány karcinogénitási vizsgálat megállapításainak jelentősége, illetve ezek mechanizmusa vonatkozhat-e emberre.

A nem daganatos károsodások – melyeket a korábbi preklinikai vizsgálatok során nem ismertek fel – a cardiovascularis rendszert, a hasnyálmirigyet, az endokrin szerveket és a fogakat érintették. A legfontosabb elváltozások között volt a cardialis hypertrophia és dilatatio, melyek néhány állatban a szívelégtelenség jeleinek kialakulásához vezettek.

Az imatinib hatóanyag környezeti kockázatot jelent az üledéklakó organizmusokra.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Maltit, folyékony (E965)
Glicerín (E422)
Nátrium-benzoát (E211)
Aceszulfám-kálium (E950)
Citromsav-monohidrát
Eper aroma (ízesítő összetevők, gliceril-triacetát, víz, trietil-citrát)
Tisztított víz

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan palack

3 év

Első felbontás után

30 nap; a palack 25 °C alatt tárolandó

6.4 Különleges tárolási előírások

30 °C alatt tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Borostyánszínű polietilén-tereftalát (PET) palack gyermekbiztos, garanciazáras (TE-EPE bevonattal bélelt) kupakkal, amely 150 ml belsőlegesen oldatot tartalmaz.

Minden doboz tartalmaz 1 tartályt és egy 10 ml-es polipropilén orális fecskendő (0,25 ml-es beosztásokkal, ami 20 mg imatinibnek felel meg), alacsony sűrűségű polietilénből készült adapterrel együtt.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani..

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Koanaa Healthcare GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend, Ausztria

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Imatinib Koanaa 80 mg/mL belsőleges oldat

EU/1/21/1568/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<http://www.ema.europa.eu>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélyje megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. **A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Drehm Pharma GmbH
Hietzinger, Hauptstraße 37/2
A-1130 Wien, Ausztria

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON ÉS A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ ÉS TARTÁLY CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Koanaa 80 mg/ml belsőleges oldat
Imatinib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

80 mg imatinibnek megfelelő imatinib-mezilátot tartalmaz 1 ml oldatban.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

A segédanyagok nátrium-benzoátot (E 211) és folyékony maltitot (E 965) tartalmaznak.
További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Belsőleges oldat.

150 ml-es üveg és egy adapterrel ellátott 10 ml-es szájfecskendő.

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

A tartály első felbontását követő 30 nap elteltével ne vegyen be többet ebből a gyógyszerből.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

30 °C alatt tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
Felbontás után: Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Koanaa Healthcare GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend,
Ausztria

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/21/1568/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>

Gy. sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Imatinib Koanaa 80 mg/ml belsőleges oldat (csak a külső dobozon)

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:
SN:
NN:

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Imatinib Koanaa 80 mg/ml belsőleges oldat imatinib

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Imatinib Koanaa és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Imatinib Koanaa szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Imatinib Koanaa-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Imatinib Koanaa-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Imatinib Koanaa és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Imatinib Koanaa egy imatinib nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Ez a gyógyszer a kóros sejtek szaporodását gátolja az alábbi betegségekben. Ezek a betegségek bizonyos típusú rákos megbetegedések.

Az Imatinib Koanaa felnőtt- és gyermekkorban az alábbi kórkép kezelésére szolgál:

- **Krónikus mieloid leukémia (CML).** A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. A fehérvérsejtek segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. A krónikus mieloid leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (mieloid sejtek) száma szabályozatlanul növekedni kezd.
- **Filadelfia kromoszóma pozitív akut limfoblasztos leukémia (Ph-pozitív ALL).** A leukémia a fehérvérsejtek daganatos megbetegedése. A fehérvérsejtek segítik a szervezetet a fertőzések leküzdésében. Az akut limfoblasztos leukémia a leukémiák azon formája, amelyben egyes kóros fehérvérsejtek (limfoblasztok) száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Koanaa gátolja a sejtek szaporodását.

Az Imatinib Koanaa ezenkívül felnőttkorban az alábbi kórkép kezelésére is szolgál:

- **Mielodiszpláziás/mieloproliferatív betegségek (MDS/MPD).** Ezek a vér betegségeinek olyan csoportjai, amelyekben a vér egyes sejtjeinek száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Koanaa gátolja a sejtek szaporodását ezen betegségek bizonyos altípusában.
- **Hipereozinofília szindróma (HES) és/vagy krónikus eozinofíliás leukémia (CEL).** Ezek a vérképzőrendszer olyan betegségei, amelyekben egyes vérsejtek (eozinofil sejtek) szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Koanaa gátolja a sejtek szaporodását ezen betegségek bizonyos altípusában.

- **Gasztrointesztinális sztrómális tumorok (GIST).** A GIST a gyomor-bélrendszer daganatos betegsége, abból adódóan, hogy e szervek kötőszövetének sejtszaporodása szabályozatlanul szaporodni kezdenek.
- **Dermatofibroszarkóma protuberánsz (DFSP).** A DFSP a bőr alatti szövet daganatos megbetegedése, melyben egyes sejtek szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Koanaa e sejtek szaporodását gátolja.

A Betegtájékoztató további részében, ha ezekről a betegségekről teszünk említést, a rövidítéseket fogjuk használni.

Forduljon orvosához, amennyiben tudni szeretné, hogyan hat az Imatinib Koanaa, illetve, hogy miért részesül ebben a kezelésben.

2. Tudnivalók az Imatinib Koanaa szedése előtt

Az Imatinib Koanaa-et kizárólag olyan orvos írhatja fel Önnek, aki tapasztalt a vérrák és az úgynevezett szolid tumorok (tömör daganatok) kezelésében.

Gondosan kövesse orvosát valamennyi utasítását, még akkor is, ha azok eltérnének az ebben a betegtájékoztatóban leírt általános információktól.

Ne szedje az Imatinib Koanaa-et:

- ha allergiás az imatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha ez vonatkozik Önre, **ne vegye be az Imatinib Koanaa-et, hanem tájékoztassa erről a kezelőorvosát.**

Ha Ön úgy véli, hogy túlérzékenységi reakciója lehet, de nem biztos benne, forduljon orvosához további tanács érdekében.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Imatinib Koanaa szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha máj-, vese- vagy szívproblémái vannak, vagy korábban bármikor voltak.
- ha levotiroxin-tartalmú gyógyszert szed, mert eltávolították a pajzsmirigyét.
- ha Önnek valaha hepatitisz B fertőzése volt vagy jelenleg fennáll annak a lehetősége. Erre azért van szükség, mert az Imatinib Koanaa a hepatitisz B fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes esetekben halálos lehet. A betegek kezelőorvosuk gondosan ellenőrizni fogja, hogy nem alakultak-e ki a fertőzés jelei, mielőtt a kezelést elkezdi.
- ha az Imatinib Koanaa szedése közben véraláfutást, vérzést, lázat, fáradtságot és zavartságot tapasztal, keresse fel kezelőorvosát. Ez a véregek sérülésének, más néven a trombotikus mikroangiopátiának (TMA) a jele lehet.

Ha a fentiek bármelyike vonatkozna Önre, **még az Imatinib Koanaa bevétele előtt közölje azt kezelőorvosával.**

Imatinib Koanaa szedése alatt Ön érzékenyebb lehet a napsugárzásra. Fontos, hogy öltözkéssel takarja a napsütésnek kitett bőrfelületeket, valamint, hogy magas fényvédő faktorszámú naptejet használjon. Ezek a szabályok gyermekekre is vonatkoznak.

Az Imatinib Koanaa-kezelés során azonnal értesítse kezelőorvosát, ha hirtelen testsúlynövekedést észlel. Az Imatinib Koanaa az Ön testében a víz visszatartását okozhatja (jelentős mértékű izvísszatartás).

Mialatt Ön szedi az Imatinib Koanaa-et, kezelőorvosát rendszeresen ellenőrizni fogja, hogy a gyógyszer hat-e. Vértéjét és testsúlyát is rendszeresen ellenőrzik majd.

Gyermekek és serdülők

Az Imatinib Koanaa CML-ben szenvedő gyermekek kezelésére is szolgál. Két éves kor alatti CML-ben szenvedő gyermekek esetében nincs tapasztalat. Ph-pozitív ALL-ben szenvedő gyermekek esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre és az MDS/MPD, DFSP, GIST és HES/CEL-ben szenvedő gyermekekkel nagyon korlátozott mennyiségű a tapasztalat.

Néhány, Imatinib Koanaa-et szedő gyermek vagy serdülőkorú növekedése a normálisnál lassabb lehet. Az orvos a rendszeres kontrollvizsgálatok alkalmával ellenőrizni fogja a növekedést.

Egyéb gyógyszerek és az Imatinib Koanaa

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is (pl. a paracetamol) és a gyógynövénykészítményeket (pl. az orbáncfű) is. Néhány gyógyszer egyidejű alkalmazás esetén befolyásolhatja az Imatinib Koanaa hatását. Növelhetik, illetve csökkenthetik az Imatinib Koanaa hatását, ami a mellékhatások előfordulási gyakoriságának növekedéséhez, illetve az Imatinib Koanaa hatásosságának csökkenéséhez vezethet. Az Imatinib Koanaa ugyanígy viselkedhet néhány más gyógyszerrel szemben.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vérrögképződést gátló gyógyszert alkalmaz.

Terhesség, szoptatás és termékenység

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.
- Az Imatinib Koanaa nem javasolt a terhesség ideje alatt, csak ha az egyértelműen szükséges, mert károsíthatja gyermekét. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a terhesség ideje alatti Imatinib Koanaa -kezelés lehetséges kockázatait.
- A fogamzóképes életkorú nőknek hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt a kezelés időtartama alatt és még további 15 napig az Imatinib Koanaa -kezelés befejezését követően.
- Ne szoptasson az Imatinib Koanaa-kezelés időtartama alatt és még további 15 napig az Imatinib Koanaa-kezelés befejezését követően, mert ez káros hatással lehet csecsemőjére.
- Javasolt, hogy azok a betegek, akik aggódnak a termékenységük miatt, miközben Imatinib Koanaa-et szednek, forduljanak tanácsért a kezelőorvosukhoz.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A gyógyszer szedésének ideje alatt szédülhet vagy látása homályossá válhat. Ilyenkor ne vezessen, illetve ne használjon gépeket, amíg nem érzi ismét jól magát.

Az Imatinib Koanaa maltitot és nátrium-benzoátot tartalmaz

Az Imatinib Koanaa maltitot tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel orvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

Ez a gyógyszer kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz egy milliliter belsőleges oldatban, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

Ez a gyógyszer 0,2 mg nátrium-benzoátot (E211) tartalmaz milliliterenként.

3. Hogyan kell szedni az Imatinib Koanaa-et?

Kezelőorvosa Imatinib Koanaa-et rendelt Önnek, mert Ön súlyos betegségben szenved. Az Imatinib Koanaa segíthet Önnek a betegséggel szembeni küzdelemben.

Azonban, a gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Fontos, hogy ezt mindaddig tegye, amíg kezelőorvosa előírja. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ne hagyja abba az Imatinib Koanaa szedését, csak ha a kezelőorvosa úgy rendelkezik. Ha nem tudja a gyógyszert az orvos által előírtaknak megfelelően szedni, vagy ha úgy érzi, hogy már nincs rá szüksége, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Mennyi Imatinib Koanaa-t kell bevenni?

Alkalmazása felnőtteknél

Kezelőorvosa pontosan meg fogja mondani, hogy mennyi Imatinib Koanaa-t kell bevennie.

- Ha CML-kezelés alatt áll:

A szokásos kezdő adag vagy 400 mg, vagy 600 mg:

- a 400 mg-ot 5 ml oldat formájában kell bevennie naponta egyszer..
- a 600 mg-ot 7,5 ml oldat formájában kell bevennie naponta egyszer.

- Ha Önt GIST miatt kezelik:

A kezdő adag 400 mg, amit 5 ml oldat formájában kell bevennie naponta egyszer.

Ha Önnek CML-je vagy GIST-je van, kezelőorvosa növelheti vagy csökkentheti az adagot attól függően, hogy Ön miként reagál a kezelésre. Amennyiben az Ön napi adagja 800 mg (10 ml), 5 ml oldatot vegyen be reggel és 5 ml-t este.

- Ha Önt Ph-pozitív ALL miatt kezelik:

A kezdő adag 600 mg, amit 7,5 ml oldat formájában kell bevennie naponta egyszer.

- Ha Önt MDS/MPD miatt kezelik:

A kezdő adag 400 mg, amit 5 ml oldat formájában kell bevennie naponta egyszer.

- Ha Önt HES/CEL miatt kezelik:

A kezdő adag 100 mg, amit 1,25 ml oldat formájában kell bevennie naponta egyszer. Attól függően, hogy Ön miként reagál a kezelésre, kezelőorvosa 400 mg-ra növelheti az adagot, amit 5 ml oldat formájában kell bevennie naponta egyszer.

- Ha Önt DFSP miatt kezelik:

Az adag napi 800 mg (10 ml), amit 5-5 ml oldat formájában kell bevennie reggel, illetve este.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Kezelőorvosa meg fogja mondani, hogy mennyi Imatinib Koanaa -t adjon gyermekének. Az alkalmazandó Imatinib Koanaa mennyiség gyermeke állapotától, testsúlyától és testmagasságától függ. A gyermekeknek és serdülőknél adható teljes napi adag nem lépheti túl a 800 mg-ot CML, és a 600 mg-ot Ph+ALL esetén. A napi adag egyszerre is, de két részre elosztva is bevehető (felét reggel, másik felét este).

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók és az alkalmazás módja

Az imatinib szájon át történő alkalmazásra szolgál.

Az imatinibet étkezés közben és egy nagy pohár vízzel vegye be. Ez segít elkerülni az Imatinib Koanaa szedése alatt jelentkező gyomorpanaszokat.

Az adag kimérése a mellékelt szájfecskendővel

A doboz tartalmaz egy tartályt, benne az oldatot, és egy műanyag szájfecskendőt, amivel pontosan ki tudja mérni az Ön számára felírt mennyiségű oldatot. A fecskendő oldalán található számok azt mutatják, hogy hány milliliter (ml) folyadék van a fecskendőben.

A fecskendő egy beosztásával egyenértékű adag:

0,25 ml = 20 mg

Az imatinib mennyisége (mg)	Kimért mennyiség (ml)	Az imatinib mennyisége (mg)	Kimért mennyiség (ml)	Az imatinib mennyisége (mg)	Kimért mennyiség (ml)	Az imatinib mennyisége (mg)	Kimért mennyiség (ml)
100 mg	1,25 ml	280 mg	3,5 ml	460 mg	5,75 ml	640 mg	8 ml
120 mg	1,5 ml	300 mg	3,75 ml	480 mg	6 ml	660 mg	8,25 ml
140 mg	1,75 ml	320 mg	4 ml	500 mg	6,25 ml	680 mg	8,5 ml
160 mg	2 ml	340 mg	4,25 ml	520 mg	6,5 ml	700 mg	8,75 ml
180 mg	2,25 ml	360 mg	4,5 ml	540 mg	6,75 ml	720 mg	9 ml
200 mg	2,5 ml	380 mg	4,75 ml	560 mg	7 ml	740 mg	9,25 ml
220 mg	2,75 ml	400 mg	5 ml	580 mg	7,25 ml	760 mg	9,5 ml
240 mg	3 ml	420 mg	5,25 ml	600 mg	7,5 ml	780 mg	9,75 ml
260 mg	3,25 ml	440 mg	5,5 ml	620 mg	7,75 ml	800 mg	10 ml

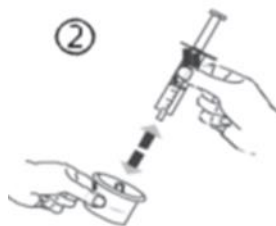
Gyermekeknek a kiszámított adagjukhoz legközelebb eső fenti adag, milliliterben megadott mennyiségét kell adni.

Használati utasítás:

- Nyissa ki a palackot: nyomja be a kupakot és tekerje az óramutató járásával ellentétes irányba (1. ábra)



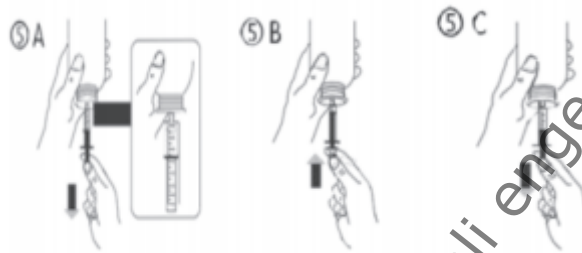
- Válassza le az adaptert a fecskendőről (2. ábra). Illessze be az adaptert az üveg nyakába (3. ábra). Bizonyosodjon meg arról, hogy jól illeszkedik.



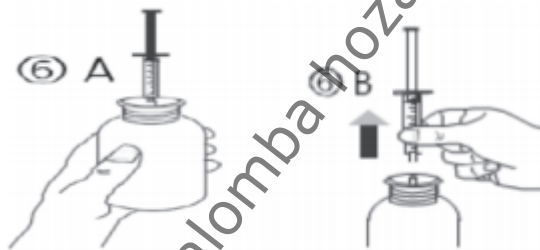
- Fogja a fecskendőt és tegye az adapter nyílásába (4. ábra). Fordítsa fejjel lefelé az üveget (5. ábra).



- A dugattyú lehúzásával szívjon fel egy kis mennyiségű oldatot a fecskendőbe (5A ábra), majd nyomja felfelé a dugattyút az esetleges buborékok eltávolításához (5B ábra). Húzza le a dugattyút addig a jelölésig, amely megfelel a kezelőorvosa által előírt mennyiségnek milliliterben (ml) megadva (5C ábra).



- Fordítsa vissza az üveget (6A ábra). Távolítsa el a fecskendőt az adapterből (6B ábra).



- Tegye a fecskendő végét a szájába, és lassan nyomja be a dugattyút, a gyógyszer beviteléhez.
- Igya meg a fecskendő teljes tartalmát.
- Zárja le a palackot a műanyag csavaros kupakkal.
- Mossa el a fecskendőt vízzel.

Mennyi ideig szedje az Imatinib Koanaa-et?

Az Imatinib Koanaa-et naponta szedje mindaddig, amíg kezelőorvosa előírja.

Ha az előírtnál több Imatinib Koanaa-et vett be

Ha véletlenül az előírtnál több megoldás vett be, **azonnal** forduljon kezelőorvosához. Orvosi megfigyelésre lehet szüksége. A gyógyszer csomagolását vigye magával.

Ha elfelejtette bevenni az Imatinib Koanaa-et

- Ha elfelejtett egy adagot, vegye be amint eszébe jut. Azonban, ha ez már majdnem a következő esedékes adag idejében történik, hagyja ki az elfelejtett adagot.
- Ezután folytassa a gyógyszer szedését a szokásos menetrend szerint.
- Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ezek rendszerint enyhék vagy mérsékelték.

Néhány mellékhatás súlyos lehet. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha az alábbiak közül bármelyiket észleli:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet) **vagy gyakori** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) **mellékhatások:**

- Gyors testsúlygyarapodás. Az Imatinib Koanaa hatására szervezete vizet tarthat vissza (súlyos folyadékretenció).
- Fertőzésre utaló jelek, pl. láz, súlyos mérvű hidegrázás, torokfájás, szájfekélyek. Az Imatinib Koanaa csökkentheti a vérben a fehérvérsejtek számát, ezáltal Ön könnyebben kapja el a fertőzéseket.
- Váratlan vérzés vagy véraláfutás (ha nem sértette meg magát).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) **vagy ritka** (1000 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet) **mellékhatások:**

- Mellkasi fájdalom, szabálytalan szívverés (szívrendellenességre utaló jelek).
- Köhögés, légszomj vagy fájdalmas légzés (tüdőrendellenességre utaló jelek).
- Kábultság, szédülés vagy ájulás közeli érzés (alacsony vérnyomásra utaló jelek).
- Émelygés (hányinger) étvágytalansággal, sötét színű vizelettel vagy a bőr, illetve a szemfehérje besárgulásával (májrendellenességre utaló jelek).
- Kiütés, bőrpír, hólyagokkal az ajkakon, szemeken, bőrön vagy a szájbán, a bőr hámlása, láz, a bőr felszínéből kiemelkedő vörös vagy lila foltok, viszketés, égő érzés, gennyes hólyagokkal jelentkező bőrkiütés (bőrrendellenességre utaló jelek).
- Súlyos hasfájás, vér a hányadékban, a székletben vagy a vizeletben, fekete széklet (gyomor-bélrendszer rendellenességeire utaló jelek).
- A vizelet mennyiségének nagymértékű csökkenése, szomjúság érzés (veserendellenességre utaló jelek).
- Émelygés (hányinger) hasmenéssel és hányással, hasfájás vagy láz (bélrendellenességre utaló jelek).
- Súlyos fejfájás, a végtagok vagy az arcizmok gyengesége vagy bénulása, nehezített beszéd, hirtelen eszméletvesztés (idegrendszeri rendellenességre, mint például a koponyán belüli vagy az agyban kialakuló vérzésre vagy vizenyőre utaló jelek).
- Sápadt bőr, fáradtság és légszomj, valamint sötét vizelet (alacsony vörösvértestszámra utaló jelek).
- Szemfájdalom vagy a látás romlása, vérzés a szemben.
- Csípőfájdalom vagy a járás nehezítettsége.
- A láb- és kezujjak zsibbadása vagy hidegsége (Raynaud-szindrómára utaló jelek).
- A bőr hirtelen duzzadása és vörössége (cellulitisz nevű bőrfertőzésre utaló jelek).
- Halláscsökkenés.
- Izomgyengeség és izomgörcsök szívritmuszavarral (a vérben lévő kálium-mennyiség változásának jelei).
- Véraláfutás.
- Gyomorfájdalom émelygéssel (hányingerrel).
- Izomgörcsök lázzal, vöröses-barna színű vizelettel, izomfájdalommal vagy izomgyengeséggel (izomrendellenességre utaló jelek).
- Kismedencei fájdalom, néha hányingerrel és hányással, váratlan hüvelyi vérzéssel, szédüléssel vagy ájulás közeli érzéssel, mely az alacsony vérnyomásnak tulajdonítható (petefészek- vagy méhrendellenességre utaló jelek).
- Kóros laboratóriumi teszt eredményekkel (pl. magas kálium-, húgysav- és kalciumszint, valamint alacsony foszforszint a vérben) összefüggő hányinger, légszomj, rendszertelen szívverés, zavaros vizelet, fáradtság és/vagy ízületi fájdalom.

- Vérrögök a kis véregekben (trombotikus mikroangiopátia).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- Kiterjedt, súlyos bőrkiütés, hányinger, láz, bizonyos fehérvérsejtek magas száma vagy sárga bőr vagy szemfehérje (sárgaság tünetei) kombinációja, légszomjjal, mellkasi fájdalommal/ kellemetlen érzéssel, súlyosan csökkent vizeletürítéssel és szomjúsággal, stb. (ezek a kezeléssel összefüggő allergiás reakció jelei).
- Krónikus veseelégtelenség.
- A hepatitisz B fertőzés kiújulása (reaktíválódása), ha Önnek korábban hepatitisz B fertőzése (egy májfertőzés) volt.

Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a fentiek közül bármelyiket észleli!

További lehetséges mellékhatások:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- Fejfájás vagy fáradtság.
- Hányinger, hányás, hasmenés vagy emésztési zavarok.
- Bőrkiütés.
- Izomgörcsök vagy ízületi-, izom- vagy csontfájdalmak az Imatinib Koanaa-kezelés alatt, vagy a Imatinib Koanaa szedésének abbahagyását követően.
- Duzzanat, mint a bokaduzzanat és a szemtájék duzzanata.
- Testsúlygyarapodás.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- Étvágytalanság, testsúlycsökkenés vagy ízérzési zavarok.
- Szédülés vagy gyengeség.
- Álmatlanság (inszomnia).
- Szemváladékozás viszketéssel, vörösséggel és duzzanattal (kötőhártya-gyulladás), fokozott könnyfolyás vagy homályos látás.
- Orrvérzés.
- Hasi fájdalom vagy haspuffadás, fokozott bélgáztermelés, gyomorégés vagy székrekedés.
- Viszketés.
- Szokatlan hajhullás vagy hajritkulás.
- Kéz- és lábfejszibbadás.
- Szájfekély.
- Ízületi fájdalom duzzadással.
- Szájszárazság, bőrszárazság vagy szemszárazság.
- A bőr érzékenysége csökkenése vagy fokozódása.
- Hőhullámok, hidegrázás vagy éjszakai izzadás.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyos formában jelentkeznek.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):

- A tenyér és a talp kivörösödése és/vagy duzzadása, mely zsibbadással és égő érzéssel járhat.
- Fájdalmas és/vagy hólyagos bőrelváltozások.
- Lassabb növekedés gyermekeknél és serdülőkorúaknál.

Forduljon kezelőorvosához, ha a fent felsorolt mellékhatások súlyosan érintik Önt.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen

lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatáság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Imatinib Koanaa-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és a palackon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne szedje ezt a gyógyszert.
- Legfeljebb 30 °C -on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.
- A palack felbontás után legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A palack tartalmát a felnyitás után 30 nappal meg kell semmisíteni.
- Ne alkalmazza, ha a csomagolás sérült vagy a megbontás jeleit észleli.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Imatinib Koanaa?

- A készítmény hatóanyaga az imatinib (mezilát formájában). 1 ml belsőleges oldat 80 mg imatinibet tartalmaz (mezilát formájában)
- Egyéb összetevők: maltit, folyékony (E965), glicerin (E422), nátrium-benzoát (E211), aceszulfám-kálium (E950), citromsav-monohidrát, eper aroma (ízesítő összetevők, gliceril-triacetát, víz, trietil-citrát), tisztított víz (a maltit és a nátrium mennyiségével kapcsolatos további információkért lásd a 2. szakaszt).

Milyen az Imatinib Koanaa külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Imatinib Koanaa tiszta sárga vagy barnássárga színű oldat.

Az Imatinib Koanaa 150 ml-es borostyánsárga műanyag palackba van csomagolva, gyermekbiztos, garanciazáras, amely 150 ml belsőleges oldatot tartalmaz. Minden doboz 1 tartályt és egy 10 ml-es adapterrel ellátott orális fecskendőt tartalmaz (0,25 ml-es beosztásokkal, ami 20 mg imatinibnek felel meg).

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Koanaa Healthcare GmbH
Fehrgasse 7,
2401 Fischamend, Ausztria

Gyártó

Drehm Pharma GmbH
Hietzinger, Hauptstraße 37/2
A-1130 Wien, Ausztria

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: