

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imatinib Koanaa 80 mg/ml roztwór doustny

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden ml roztworu zawiera mezylan imatynibu w ilości równoważnej 80 mg imatynibu

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Jeden ml roztworu zawiera 0,2 mg benzoesanu sodu (E211) i 100 mg ciekłego maltitolu (E965).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, znajduje się w punkcie 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór doustny.

Klarowny roztwór o barwie od żółtej do brązowożółtej.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Imatinib Koanaa jest wskazany w leczeniu

- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową (ang. Chronic Myeloid Leukaemia - CML) z chromosomem Philadelphia (bcr-abl, Ph+), którzy nie kwalifikują się do zabiegu transplantacji szpiku jako leczenia pierwszego rzutu.
- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z CML Ph+ w fazie przewlekłej, gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne lub w fazie akceleracji choroby, lub w przebiegu przełomu blastycznego.
- dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (Ph+ ALL) w skojarzeniu z chemioterapią.
- dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie Ph+ ALL w monoterapii.
- dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (ang. myelodysplastic/myeloproliferate – MDS/MPD) związanymi z rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptor - PDGFR).
- dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (ang. Hypereosinophilic Syndrome - HES) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (ang. Chronic Eosinophilic Leukemia - CEL) z rearanżacją FIP1L1-PDGFR $\alpha$ .

Nie oceniano wpływu imatynibu na wynik transplantacji szpiku.

Imatinib Koanaa jest wskazany w

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

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

U dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży, skuteczność imatynibu została oceniona na podstawie współczynnika ogólnej odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej oraz okresu przeżycia wolnego od progresji choroby w CML, współczynnika odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej w Ph+ ALL, MDS/MPD, współczynnika odpowiedzi hematologicznej w HES/CEL oraz na podstawie obiektywnego współczynnika odpowiedzi u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami GIST i DFSP oraz na podstawie okresu przeżycia bez wznowy w leczeniu adjuwantowym GIST. Doświadczenie ze stosowaniem imatynibu u pacjentów z MDS/MPD związanymi z rearanżacją genu PDGFR jest bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Z wyjątkiem nowo rozpoznanej przewlekłej białaczki szpikowej (CML) brak kontrolowanych badań klinicznych wykazujących korzyść kliniczną lub zwiększone przeżycie w tych wskazaniach.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

### Dawkowanie w CML u dorosłych pacjentów

Zalecane dawkowanie imatynibu wynosi 400 mg/dobę u dorosłych pacjentów w fazie przewlekłej CML. Faza przewlekła jest definiowana jako stan, który spełnia wszystkie podane kryteria: liczba blastów we krwi i szpiku jest < 15%, ilość granulocytów zasadochłonnych we krwi obwodowej jest < 20%, a liczba płytek jest > 100 x 10<sup>9</sup>/l.

Zalecane dawkowanie imatynibu wynosi 600 mg/dobę u dorosłych pacjentów w fazie akceleracji. Faza akceleracji jest definiowana jako stan, który spełnia którekolwiek z podanych kryteriów: liczba blastów we krwi i szpiku jest < 15% ale < 30%, liczba blastów i promielocytów we krwi i szpiku jest < 30% (pod warunkiem, że liczba blastów jest < 30%), liczba granulocytów zasadochłonnych we krwi obwodowej jest ≥ 20%, liczba płytek jest < 100 x 10<sup>9</sup>/l i jest to niezwiązane z leczeniem.

Zalecane dawkowanie imatynibu wynosi 600 mg/dobę u dorosłych pacjentów w przebiegu przełomu blastycznego. Przełom blastyczny jest definiowany jako stan, w którym liczba blastów we krwi lub szpiku jest ≥ 30% lub jako obecność ognisk pozaszpikowych choroby innych niż w wątrobie i śledzionie.

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

U pacjentów, u których nie występują poważne działania niepożądane oraz poważna neutropenia lub trombocytopenia nie spowodowane białaczką można rozważyć zwiększenie dawki z 400 mg do 600 mg lub 800 mg w leczeniu fazy przewlekłej choroby, lub z 600 mg do 800 mg (podawanych w dwóch dawkach po 400 mg) w leczeniu fazy akceleracji lub przełomu blastycznego w następujących przypadkach: postęp choroby (na każdym jej etapie); brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia; brak odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia; lub utrata osiągniętej uprzednio odpowiedzi hematologicznej i (lub) cytogenetycznej. Po zwiększeniu dawki należy uważnie obserwować pacjentów, ponieważ jej zwiększenie może spowodować nasilenie występowania działań niepożądanych.

### Dawkowanie w CML u dzieci

Dawkowanie u dzieci należy ustalać na podstawie powierzchni ciała (mg/m<sup>2</sup> pc.). U dzieci w fazie przewlekłej CML i fazach zaawansowanych CML zaleca się dawkę 340 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę (nie należy stosować całkowitej dawki większej niż 800 mg). Produkt można podawać w postaci jednej dawki na dobę lub można podzielić dawkę dobową na dwie części – jedną podawaną rano i drugą

wieczorem. Zalecenia dotyczące dawkowania są oparte na stosowaniu u małej liczby dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1 i 5.2). Brak doświadczenia w leczeniu dzieci poniżej 2 lat.

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

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

Zalecana dawka imatynibu to 600 mg/dobę u dorosłych pacjentów z Ph+ ALL. We wszystkich fazach leczenia konieczny jest nadzór hematologów doświadczonych w prowadzeniu pacjentów z tą chorobą.

Schemat dawkowania: Na podstawie istniejących danych, wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania imatynibu w dawce 600 mg na dobę w skojarzeniu z chemioterapią w fazie indukcji, konsolidacji i leczenia podtrzymującego (patrz punkt 5.1) u dorosłych pacjentów z nowo rozpoznaną Ph+ ALL. Czas trwania leczenia imatynibem może różnić się w zależności od wybranego programu leczenia, jednak na ogół dłuższa ekspozycja na imatynib dawała lepsze wyniki.

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

#### Dawkowanie w Ph+ ALL u dzieci

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

#### Dawkowanie w MDS/MPD

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

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

#### Dawkowanie w HES/CEL

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

Można rozważyć zwiększenie dawki z 100 mg do 400 mg przy braku reakcji niepożądanych na lek, jeśli badania wykazały niewystarczającą odpowiedź na leczenie.

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

#### Dawkowanie w GIST

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

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

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

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

#### Dawkowanie w DFSP

U dorosłych pacjentów z DFSP zalecana dawka imatynibu to 800 mg na dobę.

#### Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane

##### *Pozahematologiczne działania niepożądane*

W przypadku wystąpienia poważnych, pozahematologicznych działań niepożądanych należy przerwać leczenie imatynibem do czasu ich ustąpienia. Następnie w zależności od początkowego stopnia ciężkości zdarzenia niepożądanego, można wznowić właściwe leczenie.

Jeśli stężenie bilirubiny przekroczy 3-krotnie górną granicę normy lub aktywność aminotransferaz wątrobowych przekroczy 5-krotnie górną granicę normy należy zaprzestać podawania imatynibu do czasu, gdy stężenie bilirubiny będzie mniejsze niż 1,5 -krotna wartość górnej granicy normy, a aktywność aminotransferaz będzie mniejsza niż 2,5-krotna wartość górnej granicy normy. Imatynibu można kontynuować stosując zmniejszone dawki dobowe. U dorosłych dawkę należy zmniejszyć z 400 mg do 300 mg lub z 600 mg do 400 mg, lub z 800 mg do 600 mg, a u dzieci z 340 mg/m<sup>2</sup> pc do 260 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę.

##### *Hematologiczne działania niepożądane*

Zaleca się zmniejszenie dawki leku lub przerwanie leczenia w przypadku ciężkiej neutropenii lub trombocytopenii, zgodnie ze wskazówkami podanymi w poniższej tabeli.

Dostosowanie dawki u pacjentów z neutropenią i trombocytopenią.

HES/CEL (dawka początkowa 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i (lub) płytki krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przerwać podawanie imatynibu aż do chwili, gdy ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l, a płytki krwi ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Ponownie rozpocząć leczenie imatynibem w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego).</li> </ol>
CML w fazie przewlekłej, MDS/MPD i GIST (dawka początkowa 400 mg) HES/CEL (po dawce 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i (lub) płytki krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l i płytki krwi 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Ponownie rozpocząć leczenie imatynibem w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego).</li> <li>3. W przypadku ponownego zmniejszenia ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l i (lub) płytek krwi &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania imatynibu w dawce zmniejszonej do 300 mg.</li> </ol>

CML w fazie przewlekłej u dzieci i młodzieży (po dawce 340 mg/m <sup>2</sup> pc.)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i (lub) płytki krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l i płytki krwi 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Ponownie rozpocząć leczenie imatynibem w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego).</li> <li>3. W przypadku ponownego zmniejszenia ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l i (lub) płytek krwi &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania imatynibu w dawce zmniejszonej do 260 mg/m<sup>2</sup> pc.</li> </ol>
CML w fazie akceleracji i przełomu blastycznego i Ph+ ALL (dawka początkowa 600 mg)	<sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l i (lub) płytki krwi < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest spowodowany białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja).</li> <li>2. Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę imatynibu do 400 mg.</li> <li>3. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dawkę należy zmniejszyć do 300 mg.</li> <li>4. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 4 tygodni i nadal nie jest spowodowany białaczką, należy przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l i płytki krwi ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l. Następnie, należy ponownie podjąć leczenie podając dawkę 300 mg.</li> </ol>
DFSP (w dawce 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i (lub) płytki krwi < 0 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l i płytki krwi ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Wznowić leczenie imatynibem w dawce 600 mg.</li> <li>3. W razie ponownego zmniejszenia ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l i (lub) płytek krwi &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania imatynibu w dawce zmniejszonej do 400 mg.</li> </ol>
ANC (ang. Absolute Neutrophil Count) = bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych		

#### Szczególne populacje pacjentów

*Dzieci i młodzież*:- Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci z CML poniżej 2 lat oraz u dzieci z Ph+ALL w wieku poniżej 1 roku (patrz punkt 5.1). Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci z MDS/MPD, DFSP, GIST i HES/CEL jest bardzo ograniczone.

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

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

Klasyfikacja zaburzeń wątroby:

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

GGN = górna granica normy w danej instytucji

AspAT = aminotransferaza asparaginianowa

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

*Stosowanie u osób w podeszłym wieku:* Nie prowadzono osobnych badań farmakokinetyki imatynibu u osób w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych, w których brało udział ponad 20% pacjentów powyżej 65 lat nie stwierdzono istotnych różnic farmakokinetycznych związanych z wiekiem. Nie ma konieczności specjalnego dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

#### Sposób podawania

Imatinib Koanaa roztwór doustny jest przeznaczony wyłącznie do stosowania doustnego.

W poniższej tabeli podano objętości roztworu doustnego, które należy pobrać z butelki w celu dostarczenia przepisanej pacjentowi przez lekarza dawki produktu Imatinib Koanaa 80 mg/ml roztwór doustny.

dawka (mg)	Całkowit a objętość roztworu (ml)	dawka (mg)	Całkowit a objętość roztworu (ml)	dawka (mg)	Całkowit a objętość roztworu (ml)	dawka (mg)	Całkowit a objętość roztworu (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

U pacjentów pediatrycznych dawkowanie należy dostosować do najbliższej całkowitej ilości w ml.

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

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Jednoczesne podawanie imatynibu z innymi produktami leczniczymi, które indukują CYP3A4 (np. deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital lub zieleniec dziurawca *Hypericum perforatum*) może istotnie zmniejszać ekspozycję na imatynib, potencjalnie zwiększając ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Dlatego nie należy stosować jednocześnie silnych induktorów CYP3A4 i imatynibu (patrz punkt 4.5).

#### Niedoczynność tarczycy

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

#### Hepatotoksyczność

Metabolizm imatynibu zachodzi głównie w wątrobie, a tylko 13% jest wydalane przez nerki. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi) należy szczegółowo monitorować obraz krwi obwodowej oraz aktywność enzymów wątrobowych (patrz punkty 4.2, 4.8 i 5.2). Należy zauważyć, że pacjenci z GIST mogą mieć przerzuty do wątroby, które mogą prowadzić do zaburzenia jej czynności.

Podczas stosowania imatynibu obserwowano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym niewydolność wątroby oraz martwicę wątroby. W przypadku leczenia skojarzonego imatynibem i chemioterapią w dużych dawkach odnotowano zwiększenie częstości występowania ciężkich działań niepożądanych dotyczących wątroby. Należy dokładnie monitorować czynność wątroby w przypadku jednoczesnego stosowania imatynibu i schematów chemioterapii, o których wiadomo, że mogą powodować zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.5 i 4.8).

#### Zatrzymanie płynów

U około 2,5% pacjentów z nowo rozpoznaną CML, przyjmujących imatynib występowało znacznego stopnia zatrzymanie płynów (wysięk opłucnowy, obrzęki, obrzęk płuc, wodobrzusze, powierzchowny obrzęk). Dlatego jest wysoce wskazane regularne kontrolowanie masy ciała pacjentów.

Nieoczekiwany, szybki przyrost masy ciała należy dokładnie przeanalizować. W razie konieczności należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające i inne działania terapeutyczne. W badaniach klinicznych stwierdzono zwiększenie liczby takich przypadków u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z chorobą serca w wywiadzie. Dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniem czynności serca.

#### Pacjenci z chorobami serca

Należy uważnie monitorować pacjentów z chorobami serca, czynnikami ryzyka niewydolności serca lub niewydolnością serca w wywiadzie, a wszyscy pacjenci z przedmiotowymi i podmiotowymi objawami odpowiadającymi niewydolności serca lub nerek wymagają oceny lekarskiej i leczenia.



U pacjentów z zespołem hipereozynofilowym z utajonym naciekaniami komórek zespołu hipereozynofilowego w obrębie mięśnia sercowego, występowanie pojedynczych przypadków wstrząsu kardiogenego/zaburzeń funkcji lewej komory było związane z degranulacją komórek zespołu hipereozynofilowego przed rozpoczęciem leczenia imatynibem. Donoszono, że stan ten jest odwracalny po podaniu steroidów o działaniu ogólnoustrojowym, zastosowaniu środków podtrzymujących krążenie i czasowym odstawieniu imatynibu. Ponieważ po zastosowaniu imatynibu sporadycznie zgłaszano działania niepożądane ze strony serca, należy przed rozpoczęciem leczenia dokonać uważnej oceny stosunku korzyści do ryzyka związanego z leczeniem imatynibem w populacji z HES/CEL.

Zespoły mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) z rearanżacją genu PDGFR mogą być związane z wysokim stężeniem eozynofili. Dlatego u pacjentów z HES/CEL oraz u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi związanymi z wysokim stężeniem eozynofili, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć przeprowadzenie konsultacji z kardiologiem, wykonanie echokardiogramu oraz oznaczenie stężenia troponiny w surowicy. Jeśli którykolwiek z wyników tych badań okaże się nieprawidłowy, należy rozważyć dalszą obserwację kardiologiczną i profilaktyczne zastosowanie steroidów układowych (1–2 mg/kg) przez jeden lub dwa tygodnie na początku leczenia, jednocześnie z podawaniem imatynibu.

#### Krwawienie z przewodu pokarmowego

W badaniu z udziałem pacjentów z GIST nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami stwierdzono zarówno krwawienia z przewodu pokarmowego jak i krwawienia wewnątrz guza (patrz punkt 4.8). Na podstawie dostępnych danych nie określono czynników predysponujących (np. wielkość guza, umiejscowienie guza, zaburzenia krzepnięcia), które mogłyby identyfikować pacjentów z GIST do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia jednego z tych dwóch rodzajów krwawienia. Ponieważ zwiększenie unaczynienia i skłonność do krwawień jest cechą charakterystyczną i naturalnym obrazem klinicznym GIST, należy zastosować standardowe postępowanie i procedury w celu monitorowania i leczenia krwawienia u wszystkich pacjentów.

Ponadto, po wprowadzeniu leku do obrotu, u pacjentów z CML, ALL i innymi chorobami zgłaszano występowanie poszerzenia naczyń okolicy przedodźwiernikowej żołądka, tzw. żołądka arbużowatego (GAVE, ang. gastric antral vascular ectasia), rzadkiej przyczyny krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8). W razie potrzeby można rozważyć przerwanie leczenia imatynibem.

#### Zespół rozpadu guza

Ze względu na możliwość wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS, ang. tumour lysis syndrome), przed rozpoczęciem leczenia imatynibem, zaleca się skorygowanie klinicznie istotnego odwodnienia oraz leczenie zmniejszające podwyższone stężenie kwasu moczowego (patrz punkt 4.8).

#### Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

U pacjentów będących przewlekłymi nosicielami wirusa zapalenia wątroby typu B dochodziło do reaktywacji zapalenia wątroby po otrzymaniu przez nich inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta.

U pacjentów należy wykonać badania w celu wykrycia zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia imatynibem. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywną chorobą) i w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia wirusem HBV w trakcie leczenia należy skonsultować się z ekspertami ds. chorób wątroby i leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa HBV, którzy wymagają leczenia imatynibem, powinni być poddawani ścisłej obserwacji pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych

aktywnego zakażenia wirusem HBV w trakcie całego okresu leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

#### Fototoksyczność

Należy unikać bezpośredniej ekspozycji lub zminimalizować bezpośrednią ekspozycję na światło słoneczne ze względu na ryzyko wystąpienia fototoksyczności związanej z leczeniem imatynibem. Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności stosowania środków zapobiegawczych takich jak odzież ochronna oraz preparaty z filtrem o wysokim wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej (SPF).

#### Mikroangiopatia zakrzepowa

Stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) BCR-ABL jest związane z występowaniem mikroangiopatii zakrzepowej (ang. thrombotic microangiopathy, TMA), co obejmuje zgłoszenia pojedynczych przypadków po zastosowaniu imatynibu (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta otrzymującego imatynib wystąpią laboratoryjne lub kliniczne cechy TMA, leczenie należy przerwać i przeprowadzić gruntowną ocenę w celu wykrycia TMA, obejmującą aktywność ADAMTS13 i oznaczenie miana przeciwciał przeciwko ADAMTS13. Jeśli miano przeciwciał przeciwko ADAMTS13 jest podwyższone z jednocześnie występującą małą aktywnością ADAMTS13, leczenia imatynibem nie należy wznowiać.

#### Badania laboratoryjne

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

U pacjentów otrzymujących imatynib należy regularnie oceniać czynność wątroby (aminotransferazy, bilirubina, fosfataza zasadowa).

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek, całkowity wpływ imatynibu zawartego w osoczu na organizm wydaje się być większy niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jest to prawdopodobnie spowodowane zwiększonym stężeniem alfa kwaśniej glikoproteiny (ang. alpha-acid glycoprotein - AGP), białka wiążącego imatynib, w osoczu u tych pacjentów. U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek należy stosować minimalną dawkę początkową. Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności. W przypadku nietolerancji dawkę można zmniejszyć (patrz punkt 4.2 i 5.2).

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

#### Dzieci i młodzież

Donoszono o przypadkach opóźnienia wzrostu u otrzymujących imatynib dzieci i młodzieży przed okresem dojrzewania. W badaniach obserwacyjnych w populacji dzieci i młodzieży z CML, raportowano statystycznie istotne (ale o niepewnym znaczeniu klinicznym) obniżenie mediany odchylenia standardowego wzrostu po 12 i 24 miesiącach leczenia, w dwóch małych podgrupach niezależnie od dojrzewania płciowego lub płci. Zalecane jest ściśle monitorowanie wzrostu u dzieci w czasie leczenia imatynibem (patrz punkt 4.8).

#### Substancje pomocnicze

- Ten produkt leczniczy zawiera maltitol. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

- produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 ml roztworu doustnego, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.
- produkt leczniczy zawiera w każdym mililitrze 0,2 mg benzoianu sodu (E211).

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

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

Substancje hamujące aktywność izoenzymu CYP3A4 cytochromu P-450 (np. inhibitory proteazy, takie jak indynawir, lopinawir/rytonawir, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, nelfinawir, boceprewir; azole leków przeciwgrzybiczych, w tym ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol; niektóre antybiotyki makrolidowe, takie jak erytromycyna, klarytromycyna i telitromycyna) mogą spowalniać metabolizm imatynibu i powodować zwiększenie jego stężenia. Obserwowano znacząco większe narażenie na imatynib (średnie wartości  $C_{max}$  i AUC imatynibu wzrosły odpowiednio o 26% i 40%) zdrowych ochotników, którym jednocześnie podano jednorazowo ketokonazol (inhibitor CYP3A4). Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania imatynibu z inhibitorami enzymów CYP3A4.

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

Substancje będące induktorami CYP3A4 (np.: deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital, fosfenytoina, prymidon lub *Hypericum perforatum* - ziele dziurawca) mogą istotnie zmniejszyć ekspozycję na imatynib potencjalnie zwiększając ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Upřednie wielokrotne podawanie ryfampicyny w dawce 600 mg, a następnie podanie jednej dawki imatynibu w ilości 400 mg spowodowało zmniejszenie  $C_{max}$  i AUC<sub>(0-∞)</sub> odpowiednio o co najmniej 54% i 74%, w stosunku do wartości uzyskanych bez upředniego podawania ryfampicyny. Podobne wyniki obserwowano u pacjentów z glejakami złośliwymi leczonych imatynibem podczas przyjmowania leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy (EIAED), takich jak karbamazepina, okskarbazepina i fenytoina. Pole pod krzywą zależności stężenia imatynibu w osoczu od czasu zmniejszyło się o 73% w porównaniu z pacjentami nie przyjmującymi leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy. Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfampicyny oraz innych silnych induktorów CYP3A4 i imatynibu.

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

Imatynib powoduje zwiększenie średnich wartości  $C_{max}$  i AUC symwastatyny (substratu CYP3A4) odpowiednio 2- oraz 3,5-krotnie. Wskazuje to na hamowanie aktywności CYP3A4 przez imatynib. Dlatego zaleca się ostrożność w czasie podawania imatynibu z substratami CYP3A4 o wąskim zakresie dawek terapeutycznych (np. cyklosporyna, pimozyd, takrolimus, syrolimus, ergotamina, diergotamina, fentanyl, alfentanyl, terfenadyna, bortezomib, docetaksel i chynidyna). Imatynib może zwiększać stężenie innych leków metabolizowanych przez CYP3A4 (np. triazolobenzodiazepin, blokerów kanału wapniowego z grupy dihydropirydyny, pewnych inhibitorów reduktazy HMG-CoA tj. statyn, i innych).

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

*In vitro* imatynib hamuje aktywność izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450 w stężeniach podobnych do tych, które mają wpływ na aktywność CYP3A4. Imatynib w dawce 400 mg podawanej dwa razy na dobę wykazuje działanie hamujące metabolizm metoprololu zależny od CYP2D6, przy czym  $C_{max}$  i AUC metoprololu jest zwiększone o około 23% (90%CI [1,16-1,30]). Wydaje się, że jeśli imatynib jest stosowany równocześnie z substratami CYP2D6, modyfikacja dawki nie jest konieczna. Jednakże, zaleca się zachowanie ostrożności w przypadku substratów CYP2D6 o wąskim indeksie terapeutycznym, takich jak metoprolol. U pacjentów leczonych metoprololem należy rozważyć monitorowanie kliniczne.

*In vitro* imatynib hamuje O-glukuronidację paracetamolu przy wartości  $K_i$  58, 5 mikromola/l. Tego zjawiska nie obserwowano *in vivo* po podaniu imatynibu 400 mg oraz paracetamolu w dawce 1000 mg. Większe dawki imatynibu i paracetamolu nie były badane.

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie duże dawki imatynibu i paracetamolu.

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

Istnieje kliniczne doświadczenie w jednoczesnym stosowaniu imatynibu i chemioterapii u pacjentów z Ph+ ALL (patrz punkt 5.1), ale interakcje typu lek-lek między imatynibem a chemioterapeutykami nie są dobrze scharakteryzowane. Działania niepożądane związane ze stosowaniem imatynibu, np. hepatotoksyczność, mielosupresja czy inne, mogą się nasilać. Donoszono, że jednoczesne stosowanie z L-asparaginazą mogło wiązać się ze zwiększeniem hepatotoksyczności (patrz punkt 4.8). Dlatego stosowanie imatynibu w połączeniu z innymi lekami wymaga szczególnej ostrożności.

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

##### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą być poinformowane o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 15 dni po zakończeniu leczenia imatynibem.

##### Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania imatynibu u kobiet w ciąży. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano występowanie samoistnych poronień i wad wrodzonych u dzieci matek, które przyjmowały imatynib. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla płodu nie jest znane. Imatynibu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli imatynib jest stosowany u kobiety ciężarnej, pacjentka musi być poinformowana o ryzyku dla płodu.

Bardzo skuteczna antykoncepcja jest metodą kontroli urodzeń, powodującą mały odsetek niepowodzenia (tj. mniej niż 1% rocznie), gdy stosowana jest konsekwentnie i prawidłowo.

##### Karmienie piersią

Informacje dotyczące przenikania imatynibu do mleka matki są ograniczone. Badania z udziałem dwóch kobiet karmiących wykazały, że zarówno imatynib, jak i jego czynny metabolit mogą przenikać do mleka matki. Proporcja stężenia w mleku do stężenia w osoczu, badana u jednej z pacjentek wynosiła 0,5 dla imatynibu i 0,9 dla metabolitu, co sugeruje większe przenikanie metabolitu do mleka. Biorąc pod uwagę połączone stężenie imatynibu i metabolitu oraz maksymalne dzienne spożycie mleka przez niemowlęta, całkowite przewidywane narażenie jest małe (~10% dawki leczniczej). Jednakże, ponieważ skutki narażenia niemowlęcia na małe dawki imatynibu są nieznane, kobiety nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia i przez co najmniej 15 dni po zakończeniu leczenia imatynibem.

##### Płodność

W badaniach nieklinicznych wykazano brak wpływu na płodność samców i samic szczura, aczkolwiek obserwowano wpływ na parametry reprodukcyjne (patrz punkt 5.3). Badań z udziałem pacjentów otrzymujących imatynib, dotyczących wpływu na płodność i gametogenezę nie przeprowadzono. Pacjenci zwracający uwagę na swoją płodność, powinni skonsultować się z lekarzem.

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

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

#### 4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Pacjenci w zaawansowanym stadium nowotworów złośliwych mogą mieć szereg objawów, których związek z działaniami niepożądanymi jest trudny do ustalenia ze względu na różnorodność objawów związanych z chorobą podstawową, jej postępowaniem i jednoczesnym przyjmowaniem licznych produktów leczniczych.

W badaniach klinicznych z przewlekłą białaczką szpikową (CML) przerwanie leczenia ze względu na wystąpienie działań niepożądanych leku odnotowano u 2,4% pacjentów z nowo rozpoznaną chorobą, u 4% pacjentów w późnym okresie fazy przewlekłej, u których terapia interferonem okazała się nieskuteczna, u 4% pacjentów w fazie akceleracji choroby po niepowodzeniu terapii interferonem oraz u 5% pacjentów z przełomem blastycznym po niepowodzeniu terapii interferonem. W badaniach klinicznych dotyczących GIST leczenie przerwano u 4% pacjentów z powodu wystąpienia działań niepożądanych związanych z lekiem.

Poza dwoma wyjątkami działania niepożądane były podobne we wszystkich wskazaniach. U pacjentów z CML obserwowano więcej przypadków mielosupresji, niż u pacjentów z GIST, co jest prawdopodobnie związane z chorobą podstawową. W badaniu z udziałem pacjentów z nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami GIST u 7 pacjentów (5%) wystąpiły objawy niepożądane w stopniu 3 lub 4 według CTC (ang. CTC.- Common Toxicity Criteria) w postaci krwawienia z przewodu pokarmowego (3 pacjentów), krwawienia wewnątrz guza (3 pacjentów) lub obydwu rodzajów krwawień (1 pacjent). Umieszczenie guza w przewodzie pokarmowym może być przyczyną krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4). Krwawienia z przewodu pokarmowego i krwawienia wewnątrz guza mogą być ciężkie i czasami mogą zakończyć się zgonem. Do najczęściej zgłaszanych ( $\geq 10\%$ ) działań niepożądanych związanych ze stosowaniem imatynibu w obu wskazaniach należały: nudności o niewielkim nasileniu, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zmęczenie, bóle mięśni, kurcze mięśni i wysypka. We wszystkich badaniach często obserwowano powierzchowne obrzęki opisywane głównie jako obrzęki wokół oczu i obrzęki kończyn dolnych. Jednakże rzadko były one ciężkie i ustępowały po podaniu diuretyków, innych środków wspomagających, lub po zmniejszeniu dawki imatynibu.

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

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

## Działania niepożądane

Poniżej podano wykaz działań niepożądanych, które występowały częściej niż w pojedynczych przypadkach. Objawy te przedstawiono wg klasyfikacji układów i narządów i częstości występowania. Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$ , do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

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

Działania niepożądane i częstość ich występowania przedstawiono w Tabeli 1.

**Tabela 1** Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Niezbyt często:	Zakażenia wirusem <i>Herpes zoster</i> , <i>Herpes simplex</i> , zapalenie nosogardła, zapalenie płuc <sup>1</sup> , zapalenie zatok, zapalenie tkanki łącznej, zapalenia górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenia układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica
Rzadko:	Zakażenia grzybicze
Częstość nieznana:	Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B*
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>	
Rzadko:	Zespół rozpadu guza
Częstość nieznana:	Krwawienie z guza/martwica guza*
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Częstość nieznana:	Wstrząs anafilaktyczny*
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Bardzo często:	Neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość
Często:	Pancytopenia, neutropenia z gorączką
Niezbyt często:	Trombocytoza limfopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, eozynofilia, powiększenie węzłów chłonnych
Rzadko:	Niedokrwistość hemolityczna, mikroangiopatia zakrzepowa
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Często:	Jadłowstręt
Niezbyt często:	Hipokaliemia, zwiększony apetyt, hipofosfatemia, zmniejszony apetyt, odwodnienie, dna, hiperurikemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, hiponatremia
Rzadko:	Hiperkaliemia, hipomagnezemia
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często:	Bezsenna
Niezbyt często:	Depresja, osłabienie popędu płciowego, lęk
Rzadko:	Stan splątania
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często:	Ból głowy <sup>2</sup>
Często:	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica
Niezbyt często:	Migrena, senność, omdlenia, neuropatia obwodowa, zaburzenia pamięci, rwa kulszowa, zespół niespokojnych nóg, drżenie, krwotok mózgowy
Rzadko:	Zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego, drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego
Częstość nieznana:	Obrzęk mózgu*
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często:	Obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówek, suchość oka, nieostre widzenie
Niezbyt często:	Podrażnienie oka, ból oka, obrzęk oczodołu, krwotok twardówkowy, krwotok z siatkówki, zapalenie powiek, obrzęk płamki
Rzadko:	Zaćma, jaskra, tarcza zastoinowa

<i>Częstość nieznana:</i>	Krwotok do ciała szklanego*
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
<i>Niezbyt często:</i>	Zawroty głowy, szum uszny, utrata słuchu
<b>Zaburzenia serca</b>	
<i>Niezbyt często:</i>	Kołatania, częstoskurcz, zastoinowa niewydolność serca <sup>3</sup> , obrzęk płuc
<i>Rzadko:</i>	Niemiarowość, migotanie przedsionków, zatrzymanie serca, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy
<i>Częstość nieznana:</i>	Zapalenie osierdza*, tamponada serca*
<b>Zaburzenia naczyniowe<sup>4</sup></b>	
<i>Często:</i>	Zaczerwienie twarzy, krwotok
<i>Niezbyt często:</i>	Nadciśnienie, krwiał, krwiał podtwardówkowy, zimne palce nóg i rąk, niedociśnienie, zespół Raynauda
<i>Częstość nieznana:</i>	Zakrzepica/zator*
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
<i>Często:</i>	Duszności, krwawienie z nosa, kaszel
<i>Niezbyt często:</i>	Wysięk opłucnowy <sup>5</sup> , ból gardła i krtani, zapalenie gardła
<i>Rzadko:</i>	Ból związany z zapaleniem opłucnej, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, krwotok płucny
<i>Częstość nieznana:</i>	Ostra niewydolność oddechowa <sup>11</sup> *, choroba śródmiąższowa płuc*
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha <sup>6</sup>
<i>Często:</i>	Wzdęcia, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, zapalenie żołądka
<i>Niezbyt często:</i>	Zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego <sup>7</sup> , odbijanie się, smołowate stolce, zapalenie przełyku, wodobrzusze, wrzód żołądka, krwawe wymioty, zapalenie warg, dysfagia, zapalenie trzustki
<i>Rzadko:</i>	Zapalenie okrężnicy, niedrożność jelita, stan zapalny jelita grubego
<i>Częstość nieznana:</i>	Niedrożność jelit*, perforacja przewodu pokarmowego*, zapalenie uchyłka*, poszerzenie naczyń okolicy przedodźwiernikowej żołądka - tzw. żołądek arbusowaty (GAVE)*
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
<i>Często:</i>	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
<i>Niezbyt często:</i>	Hiperbilrubinemia, zapalenie wątroby, żółtacza
<i>Rzadko:</i>	Niewydolność wątroby <sup>8</sup> , martwica wątroby
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Obrzęk okołoooczodołowy, zapalenie skóry/wypryski/wysypka
<i>Często:</i>	Świąd, obrzęk twarzy, sucha skóra, rumień, łysienie, poty nocne, reakcja nadwrażliwości na światło
<i>Niezbyt często:</i>	Wysypka krostkowa, siniaki, nasilone pocenie, pokrzywka, wylew krwawy podskórny, wzmożona tendencja do występowania siniaków, skąpe owłosienie, odbarwienie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zapalenie mieszków włosowych, wybroczyny, łuszczyca, plamica, nadmierna pigmentacja skóry, wysypki pęcherzowe
<i>Rzadko:</i>	Ostra dermatoza z gorączką i neutrofilią (zespół Sweeta), przebarwienia paznokci, obrzęk naczyńioruchowy, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, leukoklastyczne zapalenie naczyń, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP - acute generalised exanthematous pustulosis)
<i>Częstość nieznana:</i>	Zespół ręka-stopa*, rogowacenie liszajowate*, liszaj płaski*, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)*, pseudoporfiria*
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni <sup>9</sup> , bóle stawów i bóle kości <sup>10</sup>

<i>Często:</i>	Obrzęk stawów
<i>Niezbyt często:</i>	Sztywność stawów i mięśni
<i>Rzadko:</i>	Oslabienie mięśni, zapalenie stawów, rabdomioliza/miopatia
<i>Częstość nieznana:</i>	Martwica jałowa/martwica stawu biodrowego*, opóźnienie wzrostu u dzieci*
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
<i>Niezbyt często:</i>	Ból nerki, krwiomocz, ostra niewydolność nerek, częste oddawanie moczu
<i>Częstość nieznana:</i>	Przewlekła niewydolność nerek
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
<i>Niezbyt często:</i>	Ginekomastia, zaburzenia erekcji, krwotok miesięczkowy, nieregularna menstruacja, zaburzenia seksualne, ból brodawek sutkowych, powiększenie piersi, obrzęk moszny
<i>Rzadko:</i>	Krwotoczne ciało żółte/krwotoczna torbiel jajnika
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Zatrzymanie płynów i obrzęk, uczucie zmęczenia
<i>Często:</i>	Oslabienie, gorączka, obrzęk tkanki podskórnej, dreszcze, zeszywnienie mięśni
<i>Niezbyt często:</i>	Ból klatki piersiowej, złe samopoczucie
<b>Badania diagnostyczne</b>	
<i>Bardzo często:</i>	Zwiększenie masy ciała
<i>Często:</i>	Zmniejszenie masy ciała
<i>Niezbyt często:</i>	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi
<i>Rzadko:</i>	Zwiększenie aktywności amylazy we krwi

\* Wymienione działania niepożądane były zgłaszane w związku ze stosowaniem imatynibu w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Należą do nich doniesienia spontaniczne, jak również poważne działania niepożądane zgłaszane podczas nadal trwających badań, programów rozszerzonego dostępu, badań farmakologii klinicznej i badań eksploracyjnych w niezarejestrowanych wskazaniach. Ponieważ działania te zgłaszano w populacji o nieokreślonej liczebności, oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowo-skutkowego z narażeniem na imatynib nie zawsze jest możliwe.

- 1 Zapalenie płuc zgłaszano najczęściej u pacjentów z CML po transformacji oraz u pacjentów z GIST.
- 2 Ból głowy występował najczęściej u pacjentów z GIST.
- 3 W analizie pacjento-lat, zdarzenia niepożądane ze strony serca, w tym zastoinowa niewydolność serca były częściej obserwowane u pacjentów z CML po transformacji niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej.
- 4 Zaczernienia twarzy występowały najczęściej u pacjentów z GIST, a krwawienie (krwiak, krwotok) było najczęściej obserwowane u pacjentów z GIST oraz u pacjentów z CML po transformacji (CML-AP i CML-BC).
- 5 Wysiłek opłucnowy zgłaszano częściej u pacjentów z GIST oraz u pacjentów z CML po transformacji (CML-AP i CML-BC) niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej.
- 6+7 Ból brzucha i krwotok z przewodu pokarmowego były najczęściej obserwowane u pacjentów z GIST.
- 8 Zgłoszono kilka przypadków niewydolności wątroby i martwicy wątroby zakończonych zgonem.
- 9 Bóle mięśniowo-szkieletowe występujące podczas stosowania imatynibu lub po zaprzestaniu stosowania, które obserwowano po wprowadzeniu produktu do obrotu.
- 10 Bóle mięśniowo-szkieletowe i związane z nimi działania niepożądane występowały częściej u pacjentów z CML w porównaniu z pacjentami z GIST.
- 11 Przypadki zgonów były zgłaszane u pacjentów z chorobą zaawansowaną, silnymi zakażeniami, ciężką neutropenią i innymi poważnymi chorobami współistniejącymi.



## Odchylenia od normy w badaniach laboratoryjnych

### *Hematologia*

We wszystkich badaniach u pacjentów z CML obserwowano niedobór krwinek, a zwłaszcza częste występowanie neutropenii i małopłytkowości. Sugerowano, że zmiany te występują z większą częstością u pacjentów leczonych dużymi dawkami imatynibu  $\geq 750$  mg (badania I fazy). Jednak niedobór krwinek miał także ścisły związek ze stopniem zaawansowania choroby. Częstość występowania neutropenii 3. lub 4. stopnia ( $ANC < 1,0 \times 10^9/l$ ) i trombocytopenii (liczba płytek krwi  $< 50 \times 10^9/l$ ) była 4–6 razy większa u pacjentów w przełomie blastycznym i fazie akceleracji choroby (59–64% i 44–63% odpowiednio dla neutropenii i małopłytkowości) w porównaniu z pacjentami z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej choroby (16,7% neutropenia i 8,9% trombocytopenia). U pacjentów z nowo rozpoznaną CML w przewlekłej fazie choroby neutropenię 4. stopnia ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ) i trombocytopenię 4. stopnia (liczba płytek krwi  $< 10 \times 10^9/l$ ) obserwowano odpowiednio u 3,6% i  $< 1\%$  pacjentów. Średni czas trwania neutropenii i trombocytopenii wynosił odpowiednio 2 do 3 tygodni oraz 3 do 4 tygodni. W takich przypadkach zwykle zmniejsza się dawkę leku lub okresowo przerywa się leczenie imatynibem. Sporadycznie objawy te mogą być przyczyną rezygnacji z dalszego stosowania leku. U dzieci i młodzieży z CML najczęściej obserwowanymi zaburzeniami były niedobory krwinek 3. lub 4. stopnia obejmujące neutropenię, trombocytopenię i anemię. Zasadniczo występowały one w czasie kilku pierwszych miesięcy leczenia.

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

### *Biochemia*

U pacjentów z przewlekłą białaczką szpikową obserwowano znaczne zwiększenie aktywności aminotransferaz ( $< 5\%$ ) lub stężenia bilirubiny ( $< 1\%$ ). Zmiany te zazwyczaj ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia (średni czas trwania tych incydentów wynosił około jednego tygodnia). Leczenie trwale przerywano z powodu nieprawidłowych parametrów laboratoryjnych wątroby u mniej niż 1% pacjentów z CML. U pacjentów z GIST (badanie B2222) obserwowano podwyższenie aktywności AlAT (aminotransferazy alaninowej) stopnia 3. lub 4. u 6,8% pacjentów oraz podwyższenie aktywności AspAT (aminotransferazy asparaginianowej) stopnia 3. lub 4. u 4,8% pacjentów. Podwyższenie stężenia bilirubiny nie przekraczało 3%.

Występowały przypadki martwiczego i cholestatycznego zapalenia wątroby oraz niewydolności wątroby; niektóre z nich zakończyły się zgonami, między innymi przypadek śmierci pacjenta po zażyciu dużej dawki paracetamolu.

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

Opisywano reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B powiązaną ze stosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej BCR-ABL. Niektóre przypadki prowadziły do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub zgonu pacjenta (patrz punkt 4.4).

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

#### 4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z dawkami większymi niż zalecana dawka lecznicza jest ograniczone. Pojedyncze przypadki przedawkowania imatynibu były zgłaszane spontanicznie i opisywane w literaturze medycznej. W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. Na ogół zgłaszanym wynikiem w tych przypadkach było „polepszenie” lub „wyzdrowienie”. Przy różnych zakresach dawek, donoszono o następujących zdarzeniach:

##### *Pacjenci dorośli*

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

1800 do 3200 mg (aż do 3200 mg na dobę przez 6 dni): osłabienie, mialgia, zwiększenie stężenia fosfokinazy kreatyny, zwiększenie stężenia bilirubiny, ból żołądkowo-jelitowy.

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

8 do 10 mg (pojedyncza dawka): donoszono o wymiotach i bólu żołądkowo-jelitowym.

##### *Dzieci i młodzież*

U jednego 3-letniego chłopca narażonego na pojedynczą dawkę 400 mg wystąpiły: wymioty, biegunka i brak łaknienia, u innego 3-letniego chłopca narażonego na pojedynczą dawkę 980 mg wystąpiło zmniejszenie liczby białych krwinek i biegunka.

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

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, inhibitory kinazy tyrozynowej BCR-ABL, kod ATC: L01EA01

#### Mechanizm działania

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

#### Działanie farmakodynamiczne

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

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

Imatynib jest również inhibitorem receptorów kinaz tyrozynowych płytkopochodnego czynnika aktywacji (ang. PDGF - Platelet-Derived Growth Factor), PDGF-R i czynnika komórek pnia (ang. Stem Cell Factor - SCF), c-Kit i hamuje procesy komórkowe aktywowane przez PDGF i SCF. *In vitro* imatynib hamuje proliferację i indukuje apoptozę komórek nowotworów podścieliskowych przewodu

pokarmowego (GIST), w których stwierdzono ekspresję mutacji kit. Istotna aktywacja receptora PDGF lub kinaz białkowo-tyrozynowych Abl w wyniku połączenia się różnych odpowiadających sobie białek lub istotne wytwarzanie PDGF są wpisane w patogenezę MDS/MPD, HES/CEL i DFSP. Imatynib hamuje przekazywanie sygnałów i proliferację komórek zależną od zaburzonej regulacji aktywności PDGFR i kinazy Abl.

#### Badania kliniczne w przewlekłej białaczce szpikowej

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

Przeprowadzono trzy, duże, międzynarodowe, otwarte badania drugiej fazy, bez grupy kontrolnej, z udziałem pacjentów: z CML z dodatnim chromosomem Philadelphia (Ph+), w przełomie blastycznym lub w fazie akceleracji; z innym typem białaczki ale z obecnym chromosomem Philadelphia oraz pacjentów z CML w fazie przewlekłej po uprzednim niepowodzeniu leczenia interferonem alfa (IFN). Przeprowadzono jedno duże, otwarte, wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane badanie III fazy u pacjentów z nowo rozpoznaną CML Ph+. Dodatkowo, w dwóch badaniach I fazy i jednym badaniu II fazy leczono dzieci.

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

*Faza przewlekła, nowo rozpoznana:* W badaniu tym, będącym badaniem III fazy u dorosłych pacjentów porównywano monoterapię imatynibu z leczeniem interferonem alfa (IFN) z cytarabiną (Ara-C). Pacjenci nie wykazujący odpowiedzi [brak całkowitej odpowiedzi hematologicznej (ang. Complete Haematological Response - CHR) w 6 miesiącu, zwiększenie liczby białych krwinek, brak większej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. Major Cytogenetic Response - MCyR) w 24 miesiącu], utratę odpowiedzi (utrata CHR lub MCyR) lub ciężką nietolerancję leczenia mogli być przeniesieni do alternatywnego ramienia badania. Grupa pacjentów leczonych imatynibem otrzymywała dawkę 400 mg/dobę. Grupie leczonych IFN podawano dawkę docelową 5 mln j.m./m<sup>2</sup> pc./dobę podskórnie w kombinacji z podawanym podskórnie przez 10 dni w miesiącu Ara-C w dawce 20 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę.

Całkowita liczba 1 106 pacjentów została randomizowana do dwóch grup po 553 osoby każda. Charakterystyka pacjentów była podobna przed podaniem leku w obu grupach. Mediana wieku wynosiła 51 lat (zakres 18–70 lat), 21,9% stanowili pacjenci  $\geq 60$  lat. Mężczyźni stanowili 59% a kobiety 41% pacjentów; 89,9% stanowiła rasa kaukaska a 4,7% rasa czarna. Siedem lat po włączeniu ostatniego pacjenta, mediana okresu leczenia pierwszego rzutu wynosiła odpowiednio 82 i 8 miesiące w grupie pacjentów otrzymujących imatynib oraz w grupie leczonej IFN. Mediana okresu leczenia drugiego rzutu imatynib wynosiła 64 miesiące. U pacjentów przyjmujących imatynib w leczeniu pierwszego rzutu, przeciętna dawka dobową wynosiła  $406 \pm 76$  mg. Głównym parametrem skuteczności leczenia był czas przeżycia bez objawów postępu choroby. Postęp choroby był definiowany jako jedno z następujących wydarzeń: przejście w fazę akceleracji lub przełom blastyczny, śmierć, utrata CHR lub MCyR, lub u pacjentów, którzy nie osiągnęli CHR zwiększenie liczby białych krwinek pomimo odpowiedniego leczenia. Większa odpowiedź cytogenetyczna, odpowiedź hematologiczna, odpowiedź molekularna (ocena choroby resztkowej), czas do wystąpienia fazy akceleracji lub przełomu blastycznego i czas przeżycia były głównymi parametrami drugorzędowymi. Dane dotyczące odpowiedzi przedstawiono w Tabeli 2.

**Tabela 2**      **Odpowiedź na leczenie w badaniu (dane po 84 miesiącach) u pacjentów z nowo rozpoznaną CML**

(Wskaźniki najlepszej odpowiedzi)	Imatynib n=553	IFN+Ara-C n=553
<b>Odpowiedź hematologiczna</b>	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
Wskaźnik CHR n (%)	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
[95% przedział ufności (CI)]		

<b>Odpowiedź cytogenetyczna</b>	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
Większa odpowiedź n (%)	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
[95% CI]	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Całkowita CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Częściowa CyR n (%)		
<b>Odpowiedź molekularna**</b>	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Większa odpowiedź w 12 miesiącu (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Większa odpowiedź w 24 miesiącu (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
Większa odpowiedź w 84 miesiącu (%)		
<p>* p&lt; 0,001, test Fischera  ** odsetki odpowiedzi molekularnej są oparte na ocenie dostępnych próbek  <b>Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie odpowiedzi powinny być potwierdzone po ≥ 4 tygodniach):</b>  Leukocyty &lt; 10 x 10<sup>9</sup>/l, płytki &lt; 450 x 10<sup>9</sup>/l, mielocyty+metamielocyty &lt; 5% we krwi, brak blastów i promielocytów we krwi, granulocyty zasadochłonne &lt; 20%, brak pozaszpikowych ognisk białaczki.  <b>Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej:</b> całkowita (0% Ph+ metafaz), częściowa (1–35%), mniejsza (36–65%) lub minimalna (66–95%). Większa odpowiedź (0–35%) stanowi połączenie całkowitej i częściowej.  <b>Kryteria większej odpowiedzi molekularnej:</b> zmniejszenie ilości transkryptu Bcr-Abl we krwi obwodowej ≥ 3 logarytmy (mierzone ilościową metodą RT-PCR w czasie rzeczywistym) w stosunku do wystandaryzowanych wartości wyjściowych.</p>		

Wskaźniki całkowitej odpowiedzi hematologicznej, większej odpowiedzi cytogenetycznej oraz całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej w leczeniu pierwszego rzutu szacowano stosując metodę Kaplana-Meier'a, w której obserwacje przypadków bez uzyskanej odpowiedzi były cenzorowane datą ostatniego badania. Uzyskane z zastosowaniem tej metody szacowane skumulowane wskaźniki odpowiedzi u pacjentów leczonych w pierwszej linii imatynibem uległy poprawie: CHR z 96,4% do 98,4% i CCyR z 69,5% do 87,2% po odpowiednio 12 i 84 miesiącach leczenia.

W ciągu 7 lat obserwacji, odnotowano 93 (16,8%) przypadków progresji choroby w grupie pacjentów otrzymujących imatynib: 37 (6,7%) przypadków progresji do fazy akceleracji / przełomu blastycznego, 31 (5,6%) przypadków utraty MCyR, 15 (2,7%) utraty CHR lub wzrostu liczby WBC oraz 10 (1,8%) przypadków zgonów bez związku z CML. Natomiast w ramieniu IFN+Ara-C obserwowano 165 (29,8%) zdarzeń, z czego 130 wystąpiło podczas stosowania IFN+Ara-C jako leczenia pierwszego rzutu.

Szacowany współczynnik pacjentów bez progresji do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego po 84 miesiącach był istotnie większy w grupie pacjentów otrzymujących imatynib w porównaniu do pacjentów leczonych IFN (92,5% w porównaniu do 85,1%, p< 0,001). Roczny współczynnik progresji do fazy akceleracji lub przełomu blastycznego zmniejszał się w miarę czasu trwania leczenia i był mniejszy niż 1% rocznie w czwartym i piątym roku. Szacowany współczynnik przeżycia bez postępu choroby po 84 miesiącach wyniósł 81,2% w ramieniu z imatynibem oraz 60,6% w ramieniu kontrolnym (p< 0,001). Roczne współczynniki progresji jakiegokolwiek typu dla imatynibu także zmniejszały się w czasie.

Łącznie zmarło 71 (12,8%) pacjentów z grupy leczonej imatynibem i 85 (15,4%) pacjentów z grupy otrzymującej IFN+Ara-C. Po 84 miesiącach szacowane przeżycie całkowite wynosi 86,4% (83, 90) w porównaniu do 83,3% (80, 87) odpowiednio dla pacjentów zrandomizowanych do grupy leczonej produktem leczniczym oraz do grupy otrzymującej IFN+Ara-C (p=0,073, logarytmiczny test rang). Na ten punkt końcowy, czas do wystąpienia zdarzenia, duży wpływ miał wysoki odsetek pacjentów, u których zmieniono leczenie z IFN+Ara-C na . Wpływ leczenia produktem leczniczym na przeżycie pacjentów z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej był dalej badany w retrospektywnej analizie powyższych danych dotyczących produktu leczniczego z uwzględnieniem danych z innego badania III

fazy z zastosowaniem IFN+Ara-C (n=325) o identycznym schemacie dawkowania. W tej analizie retrospektywnej, wykazano przewagę leczenia imatynibem nad leczeniem z zastosowaniem schematu IFN+Ara-C w zakresie wpływu na czas całkowitego przeżycia ( $p < 0,001$ ); w ciągu 42 miesięcy zmarło 47 (8,5%) pacjentów leczonych imatynibem i 63 (19,4%) pacjentów leczonych wg schematu IFN+Ara-C.

Stopień odpowiedzi cytogenetycznej i odpowiedzi molekularnej miał wyraźny wpływ na długoterminowe wyniki leczenia wśród pacjentów otrzymujących imatynib. Podczas, gdy szacunkowo 96% (93%) pacjentów z CCyR (PCyR) w 12 miesiącu było wolnych od progresji do fazy akceleracji / przełomu blastycznego po 84 miesiącach, jedynie u 81% pacjentów bez MCyR w 12 miesiącu nie doszło do progresji do zaawansowanej fazy CML po 84 miesiącach trwania badania (całkowite  $p < 0,001$ ,  $p=0,25$  pomiędzy CCyR a PCyR). U pacjentów ze zmniejszeniem ilości transkrypcji Bcr-Abl nie mniejszej niż 3 logarytmy po 12 miesiącach, prawdopodobieństwo pozostawania w grupie bez progresji do fazy akceleracji/przełomu blastycznego wynosiło 99% po 84 miesiącach. Podobne obserwacje zebrano w oparciu o analizę badania po 18 miesiącach.

W badaniu tym możliwe było zwiększenie dawki z 400 mg na dobę do 600 mg na dobę, a następnie z 600 mg na dobę do 800 mg na dobę. Po 42 miesiącach obserwacji, u 11 pacjentów nastąpiła potwierdzona utrata (w ciągu 4 tygodni) odpowiedzi cytogenetycznej. Wśród tych 11 pacjentów, u 4 dawkę leku zwiększono do 800 mg na dobę, przy czym u 2 z nich odpowiedź cytogenetyczną odzyskano (u 1 pacjenta - częściową i u 1 pacjenta - całkowitą, a w tym ostatnim przypadku uzyskano również odpowiedź molekularną), natomiast wśród pozostałych 7 pacjentów, u których nie zwiększano dawki leku, całkowitą odpowiedź cytogenetyczną odzyskano tylko u 1 pacjenta. U 40 pacjentów, którym dawkę leku zwiększono do 800 mg na dobę, w porównaniu z populacją pacjentów przed zwiększeniem dawki (n=551) odsetek pewnych działań niepożądanych był większy. Do części występujących działań niepożądanych należały krwotoki z przewodu pokarmowego, zapalenie spojówek, podwyższona aktywność aminotransferaz lub stężenia bilirubiny. Inne działania niepożądane występowały z mniejszą lub równą częstotliwością.

*Faza przewlekła, niepowodzenie leczenia interferonem:* 532 dorosłych pacjentów było leczonych dawką początkową 400 mg. Pacjentów podzielono na trzy główne grupy: niepowodzenie w zakresie parametrów hematologicznych (29%), niepowodzenie w zakresie parametrów cytogenetycznych (35%) oraz nietolerancja interferonu (36%). Uprzednio pacjenci byli leczeni IFN przez średnio 14 miesięcy w dawkach  $\geq 25 \times 10^6$  j.m./tydzień. Wszyscy pacjenci byli w późnej fazie przewlekłej, a średni czas od chwili rozpoznania choroby wynosił 32 miesiące. Głównym parametrem skuteczności ocenianym w trakcie tego badania, był wskaźnik większej odpowiedzi cytogenetycznej (odpowiedź całkowita + odpowiedź częściowa, 0 do 35% metafaz Ph<sup>+</sup> w szpiku kostnym).

W badaniu osiągnięto dużą odpowiedź cytogenetyczną u 65% pacjentów, w tym u 53% była to odpowiedź całkowita (potwierdzona u 43%) (Tabela 3). Całkowitą odpowiedź hematologiczną uzyskano u 95% pacjentów.

*Faza akceleracji:* Do badania włączono 235 dorosłych pacjentów w fazie akceleracji. U pierwszych 77 pacjentów rozpoczęto leczenie podając lek w dawce 400 mg, a następnie po wprowadzeniu poprawek do protokołu umożliwiających podawanie większych dawek leku, kolejnych 158 pacjentów rozpoczynało leczenie od dawki 600 mg.

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

Głównym parametrem skuteczności był wskaźnik odpowiedzi hematologicznej, określany jako całkowita odpowiedź hematologiczna, brak objawów białaczki lub powrót do fazy przewlekłej CML.

Przyjęto takie same kryteria oceny jak w badaniu z udziałem pacjentów w fazie akceleracji. W tym badaniu, odpowiedź hematologiczną uzyskano u 31% pacjentów (36% w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych, a 22% w grupie pacjentów uprzednio leczonych). Wskaźnik odpowiedzi hematologicznej był większy wśród pacjentów leczonych dawką 600 mg (33%), w porównaniu z pacjentami leczonymi dawką 400 mg (16%,  $p=0,0220$ ). Szacuje się, że średnie przeżycie w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych oraz pacjentów uprzednio leczonych wynosiło odpowiednio 7,7 i 4,7 miesiąca.

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

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

	Badanie 0110 Dane po 37 miesiącach Faza przewlekła niepowodzenie leczenia IFN ( $n=532$ )	Badanie 0109 Dane po 40,5 miesiącach Faza akceleracji ( $n=235$ )	Badanie 0102 Dane po 38 miesiącach Mieloidalny przełom blastyczny ( $n=260$ )
	% pacjentów (CI <sub>95%</sub> )		
Odpowiedź hematologiczna <sup>1</sup>	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR)	95%	42%	8%
Brak objawów białaczki (NEL)	Nie dotyczy	12%	5%
Powrót do fazy rzewlekłej RTC)	Nie dotyczy	17%	18%
Większa odpowiedź cytogenetyczna <sup>2</sup>	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Całkowita (Potwierdzona <sup>3</sup> ) [95% CI]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Częściowa	12%	7%	8%

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

CHR (ang. Complete Haematological Response): badanie 0110 [leukocyty  $< 10 \times 10^9/l$ , płytki krwi  $< 450 \times 10^9/l$ , mielocyty+metamielocyty  $< 5\%$  we krwi, brak blastów i promielocytów we krwi, granulocyty zasadochłonne  $< 20\%$ , brak ognisk hemopoezy pozaszpikowej], w badaniach 0102 oraz 0109 [ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , płytki krwi  $\geq 100 \times 10^9/l$ , brak blastów we krwi, blasty w szpiku kostnym  $< 5\%$  i brak pozaszpikowych ognisk białaczki].

NEL (ang. No Evidence of Leukaemia): Kryteria jak w przypadku całkowitej CHR, ale ANC  $\geq 1 \times 10^9/l$ , płytki krwi  $\geq 20 \times 10^9/l$  (tylko w badaniach 0102 i 0109).

RTC (ang. Return to Chronic Phase):  $< 15\%$  blastów w szpiku kostnym i krwi obwodowej,  $< 30\%$  blastów + promielocytów w szpiku kostnym i krwi obwodowej,  $< 20\%$  granulocytów zasadochłonnych we krwi obwodowej, brak pozaszpikowych ognisk białaczki z wyjątkiem śledziony i wątroby (tylko w badaniach 0102 i 0109).

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

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

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

*Dzieci i młodzież:* 26 pacjentów w wieku < 18 lat z fazą przewlekłą CML (n=11) lub z CML w przełomie blastycznym lub z Ph+ ostrymi białaczkami (n=15) brało udział w badaniu I fazy dotyczącym ustalenia dawki. Pacjenci ci byli uprzednio bardzo intensywnie leczeni: 46% przeszło przeszczepienie szpiku (BMT), a 73% programami chemioterapii wielolekowej. Pacjenci byli leczeni imatynibem w dawce 260 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (n=7) i 570 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (n=5). Z 9 pacjentów w fazie przewlekłej CML i wykonanymi badaniami cytogenetycznymi 4 (44%) i 3 (33%) osiągnęło, odpowiednio, całkowitą i częściową odpowiedź cytogenetyczną, odsetek MCyR wynosił 77%.

Pięćdziesiąt jeden (51) pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną i nieleczoną CML w fazie przewlekłej zostało włączonych do otwartego, wielośrodowego, jednoramiennego badania II fazy. Pacjenci byli leczeni imatynibem w dawce 340 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę bez przerw przy braku toksyczności zależnej od dawki. Leczenie imatynibem powodowało szybką całkowitą odpowiedź hematologiczną (ang. CHR- complete haematological response) u 78% dzieci i młodzieży z nowo zdiagnozowaną CML po 8 tygodniach leczenia. Wysoki współczynnik CHR u 65% pacjentów towarzyszył całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. CCyR – complete cytogenetic response), która jest porównywalna do wyników obserwowanych u dorosłych. Ponadto, w grupie badanej obserwowano częściową odpowiedź cytogenetyczną (ang. PCyR – partial cytogenetic response) u 16% pacjentów, a większą odpowiedź cytogenetyczną (ang. MCyR - major cytogenetic response) u 81% pacjentów. Większość pacjentów osiągnęło CCyR między 3 a 10 miesiącem z medianą czasu do uzyskania odpowiedzi na podstawie analizy Kaplana-Meiera, wynoszącą 5,6 miesiąca.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań imatynibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (bcr-abl translokacja) (stosowane u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

#### Badania kliniczne w Ph+ ALL

*Nowo rozpoznana Ph+ ALL:* W badaniu kontrolowanym (ADE10) porównującym imatynib z chemioterapią indukcyjną u 55 pacjentów w wieku co najmniej 55 lat z nowo rozpoznaną chorobą, imatynib stosowany w monoterapii spowodował istotnie wyższy wskaźnik całkowitej odpowiedzi hematologicznej niż chemioterapia (96,3% w porównaniu do 50%; p=0,0001). Kiedy u pacjentów bez odpowiedzi lub ze słabą odpowiedzią na chemioterapię wprowadzono imatynib, całkowitą odpowiedź hematologiczną uzyskano u 9 z 11 pacjentów (81,8%). Ten efekt kliniczny związany był z większym zmniejszeniem ilości transkryptów bcr-abl po 2 tygodniach leczenia wśród pacjentów leczonych imatynibem w porównaniu z pacjentami leczonymi chemioterapią (p=0,02). Po indukcji wszyscy pacjenci otrzymywali imatynib oraz chemioterapię konsolidacyjną (patrz Tabela 4) i po 8 tygodniach po indukcji, a ilość transkryptów bcr-abl była identyczna w obu ramionach badania. Jak można było się spodziewać na podstawie projektu badania, nie stwierdzono różnic w czasie trwania remisji, okresie przeżycia bez choroby i całkowitym czasie przeżycia, jednak pacjenci, u których stwierdzono całkowitą odpowiedź molekularną i minimalną chorobę resztkową osiągnęli lepsze wyniki zarówno w odniesieniu do czasu trwania remisji (p=0,01) jak i czasu przeżycia bez choroby (p=0,02).

Wyniki uzyskane w populacji 211 pacjentów z nowo rozpoznaną Ph+ ALL, uczestniczących w czterech niekontrolowanych badaniach klinicznych (AAU02, ADE04, AJP01 i AUS01) są zgodne z wynikami opisanymi powyżej. Imatynib w skojarzeniu z chemioterapią indukcyjną (patrz Tabela 4) wywołał całkowitą odpowiedź hematologiczną w 93% (u 147 z 158 pacjentów podlegających ocenie) oraz 90% wskaźnik większej odpowiedzi cytogenetycznej (19 z 21 pacjentów podlegających ocenie). Wskaźnik całkowitej odpowiedzi molekularnej wyniósł 48% (49 ze 102 pacjentów podlegających ocenie). Okres przeżycia bez choroby (ang. disease-free survival – DFS) oraz całkowity czas przeżycia (ang. overall survival – OS) stale przekraczały 1 rok i były zwiększone w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (DFS p< 0,001; OS p< 0,0001) w dwóch badaniach (AJP01 i AUS01).

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

<b>Badanie ADE10</b>	
Faza wstępna	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 1-5;

	CP 200 mg/m <sup>2</sup> iv., dni 3, 4, 5; MTX 12 mg dooponowo, dzień 1
Indukcja remisji	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 6-7, 13-16; VCR 1 mg iv., dni 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> iv. (0,5 h), dni 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> iv. (1 h) dzień 1; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> iv., dni 22-25, 29-32
Konsolidacja leczenia I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> iv. (24 h), dni 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dzień 1-20
Konsolidacja leczenia II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> iv. (1 h), dni 1-5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> iv. (1 h), dni 1-5
<b>Badanie AAU02</b>	
Leczenie indukcyjne ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicyna 30 mg/m <sup>2</sup> iv., dni 1-3, 15-16; VCR 2 mg całkowita dawka iv., dni 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> iv., dni 1, 8; Prednizon 60 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 1-28; MTX 15 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22; metylprednizolon 40 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22
Konsolidacja leczenia ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m <sup>2</sup> /12 h iv. (3 h), dni 1-4; Mitoksantron 10 mg/m <sup>2</sup> iv., dni 3-5; MTX 15 mg dooponowo, dzień 1; Metylprednizolon 40 mg dooponowo, dzień 1
<b>Badanie ADE04</b>	
Faza wstępna	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> doustnie dni 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> iv., dni 3-5; MTX 15 mg dooponowo, dzień 1
Leczenie indukcyjne II	CP 1 g/m <sup>2</sup> iv. (1 h), dni 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> iv. (1 h), dni 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 26-4
Konsolidacja leczenia	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 1-5; Wincdezyna 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., dzień 1; MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> iv. (24 h), dzień 1; Etopozyd 250 mg/m <sup>2</sup> iv. (1 h) dni 4-5; Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> iv. (3 h, q 12 h), dzień 5
<b>Badanie AJP01</b>	
Leczenie indukcyjne	CP 1,2 g/m <sup>2</sup> iv. (3 h), dzień 1; daunorubicyna 60 mg/m <sup>2</sup> iv. (1 h), dni 1-3; winkrystyna 1,3 mg/m <sup>2</sup> iv., dni 1, 8, 15, 21; prednizolon 60 mg/m <sup>2</sup> /dość doustnie
Konsolidacja leczenia	Naprzedmienna chemioterapia: duże dawki chemioterapii z MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), dzień 1 i Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (q 12 h), dni 2-3, dla 4 cyklów
Podtrzymywanie remisji	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> iv., dzień 1; prednizolon 60 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 1-5
<b>Badanie AUS01</b>	
Leczenie indukcyjnokonsolidacyjne	Schemat Hyper-CVAD regimen: CP 300 mg/m <sup>2</sup> iv. (3 h, q 12 h), dzień 1-3; Winkrystyna 2 mg iv., dni 4, 11; Doksorubicyna 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), dzień 4; DEX 40 mg/dobę w dniach 1-4 i 11-14, naprzemiennie z MTX 1 g/m <sup>2</sup> iv. (24 h), dzień 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> iv. (2 h, q 12 h), dni 2-3 (ogółem 8 kursów leczenia)
Podtrzymywanie remisji	VCR 2 mg iv. co miesiąc przez 13 miesięcy; Prednizolon 200 mg doustnie, 5 dni w ciągu miesiąca przez 13 miesięcy



Wszystkie schematy leczenia zawierają stosowanie steroidów jako profilaktykę dla ośrodkowego układu nerwowego.

Ara-C: arabinozyd cytozyny; CP: cyklofosfamid; DEX: deksametazon; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopuryna; VM26: tenipozyd; VCR: winkrystyna; IDA: idarubicyna; iv.: dożylnie

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

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

Konsolidacja blok 1 (3 tygodnie)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę, iv.): dni 1-5 Ifosfamid (1,8 g/ m <sup>2</sup> pc./dobę, iv.): dni 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> pc./dawkę co 3 godz., x 8 dawek/dobę, iv.): dni 1-5 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 6-15 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru IT Metotreksat (dostosowany do wieku): TYLKO dzień 1 Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 8, 15
Konsolidacja blok 2 (3 tygodnie)	Metotreksat (5 g/m <sup>2</sup> pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dzień 1 Leukoworyna (75 mg/m <sup>2</sup> pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m <sup>2</sup> pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek) iii: Dni 2 i 3 Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 1 ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> pc./dawkę co 12 godz. x 4, iv.): dni 2 i 3 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 4-13 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru
Reindukcja blok 1 (3 tygodnie)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę, iv.): dni 1, 8 i 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę w bolusie, iv.): dni 1 i 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> pc./dawkę co 12 godz. x 4 dawki, iv.): dni 3 i 4 PEG-ASP (2500 j.m./m <sup>2</sup> pc., im.): dzień 4 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 5-14 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę, po.): dni 1-7 i 15-21
Intensyfikacja blok 1 (9 tygodni)	Metotreksat (5 g/m <sup>2</sup> pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dni 1 i 15 Leukoworyna (75 mg/m <sup>2</sup> pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m <sup>2</sup> pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek)iii: Dni 2, 3, 16 i 17 Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę, iv.): dni 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę, iv.): dni 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę, iv.): dni 22-26 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 27-36 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> pc., co 12 godz., iv.): dni 43, 44 L-ASP (6000 j.m./m <sup>2</sup> pc., im.): dzień 44

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

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

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

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

#### Badania kliniczne w MDS/MPD

Doświadczenie z zastosowaniem imatynibu w tym wskazaniu jest bardzo ograniczone i opiera się na wskaźnikach odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej. Brak badań klinicznych wykazujących korzyść kliniczną lub wydłużone przeżycie. Przeprowadzono jedno otwarte wieloośrodkowe badanie fazy II (badanie B2225) testujące imatynib w różnorodnych populacjach pacjentów cierpiących na zagrażające życiu choroby związane z kinazą białkowo-tyrozynową Abl, Kit lub PDGFR. W badaniu tym uczestniczyło 7 pacjentów z MDS/MPD leczonych imatynibem w dawce 400 mg na dobę. U 3 pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR), a u 1 pacjenta – odpowiedź częściowa (PHR). W momencie pierwszej analizy u trzech z czterech pacjentów, u których wykryto rearanżacje genu PDGFR wystąpiła odpowiedź hematologiczna (2 CHR i 1 PHR). Wiek tych pacjentów wahał się od 20 do 72 lat.

Prowadzono obserwacyjny rejestr (badanie L2401) w celu zgromadzenia danych o długotrwałym bezpieczeństwie stosowania i skuteczności produktu u pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi z rearanżacją PDGFR- $\beta$ , leczonych imatynibem. Dwudziestu trzech pacjentów włączonych do tego rejestru otrzymywało imatynib w dawce dobowej o medianie 264 mg (zakres: 100 mg do 400 mg) przez medianę 7,2 lat (zakres 0,1 do 12,7 lat). Z uwagi na obserwacyjny typ tego rejestru, dane dotyczące oceny hematologicznej, cytogenetycznej i molekularnej były dostępne odpowiednio dla 22, 9 i 17 z 23 włączonych pacjentów. Przyjmując zachowawcze założenie, że pacjenci z brakującymi danymi byli pacjentami bez odpowiedzi, CHR obserwowano u 20/23 (87%) pacjentów, CCyR u 9/23 (39,1%) pacjentów, a MR u 11/23 (47,8%) pacjentów. Obliczając wskaźnik odpowiedzi na podstawie danych pochodzących od pacjentów z przynajmniej jedną ważną oceną, wskaźnik odpowiedzi CHR, CCyR i MR wyniósł odpowiednio 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) i 11/17 (64,7%).

Ponadto, donoszono o przypadkach kolejnych 24 pacjentów z MDS/MPD opisanych w 13 publikacjach. 21 pacjentów otrzymywało imatynib w dawce 400 mg na dobę, a kolejnych 3 pacjentów było leczonych mniejszymi dawkami. U 11 pacjentów wykryto rearanżacje genu PDGFR, 9 pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR), a 1 pacjent – odpowiedź częściową (PHR). Wiek tych pacjentów wynosił od 2 do 79 lat. W ostatniej publikacji przedstawiono uaktualnione dane dotyczące 6 z 11 wspomnianych pacjentów, zgodnie z którymi wszyscy ci pacjenci pozostawali w fazie remisji cytogenetycznej (zakres 32-38 miesięcy). W tej samej publikacji opisywano dane z długoterminowej obserwacji 12 pacjentów z MDS/MPD i rearanżacjami genu PDGFR (5 pacjentów z badania B2225). Wspomniani pacjenci otrzymywali imatynib średnio przez 47 miesięcy (zakres 24 dni - 60 miesięcy). U 6 z tych pacjentów czas obserwacji w chwili obecnej przekracza 4 lata. U 11 pacjentów całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CHR) wystąpiła szybko; u dziesięciu pacjentów anomalie cytogenetyczne ustąpiły całkowicie i obserwowano również zmniejszenie się lub zanik liczby transkryptów fuzyjnych mierzonych za pomocą RT-PCR. Odpowiedź hematologiczna i cytogenetyczna utrzymywała się odpowiednio przez 49 miesięcy (zakres 19-60) i 47 miesięcy (zakres 16-59). Całkowite przeżycie od chwili postawienia rozpoznania wynosi 65 miesięcy od chwili postawienia rozpoznania (zakres 25-234). Podawanie imatynibu pacjentom bez translokacji genów zazwyczaj nie daje poprawy.

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

#### Badania kliniczne w HES/CEL

Przeprowadzono jedno otwarte, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy (badanie B2225), testujące imatynib w różnych populacjach pacjentów cierpiących na zagrażające życiu choroby związane z kinazą białkowo-tyrozynową Abl, Kit lub PDGFR. W badaniu tym 14 pacjentów z HES/CEL otrzymywało imatynib w dawce od 100 mg do 1 000 mg na dobę. Kolejnych 162 pacjentów z HES/CEL opisywanych w 35 opublikowanych opisach przypadków i seriach przypadków otrzymywało imatynib w dawce od 75 do 800 mg na dobę. Anomalie cytogenetyczne oceniano u 117 ze wszystkich 176 pacjentów. U 61 z tych 117 pacjentów zidentyfikowano kinazę fuzyjną FIP1L1-PDGFR $\alpha$ . W trzech innych publikacjach opisano dodatkowo czterech pacjentów z HES i dodatnim wynikiem na obecność kinazy fuzyjnej FIP1L1-PDGFR $\alpha$ . U wszystkich 65 pacjentów z obecnością kinazy fuzyjnej FIP1L1-PDGFR $\alpha$  uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną utrzymującą się przez wiele miesięcy (zakres od 1+ do 44+ miesięcy do czasu publikacji). Jak donoszono w ostatnio opublikowanej pracy, 21 ze wspomnianych 65 pacjentów również uzyskało całkowitą remisję molekularną, przy medianie czasu trwania obserwacji wynoszącej 28 miesięcy (zakres 13-67 miesięcy). Wiek tych pacjentów wahał się od 25 do 72 lat. Ponadto, w kartach obserwacji klinicznej badacze donosili o poprawie w zakresie objawów i innych zaburzeń funkcji narządów. Poprawa dotyczyła serca, układu nerwowego, skóry/tkanki podskórnej, układu oddechowego/klatki piersiowej/sródpiercia, układu mięśniowo- szkieletowego/tkanki łącznej/naczyń oraz przewodu pokarmowego.

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

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

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

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

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

Najlepsza odpowiedź	Wszystkie dawki (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Odpowiedź całkowita	1 (0,7)

Odpowiedź częściowa	98 (66,7)
Stabilizacja choroby	23 (15,6)
Progresja choroby	18 (12,2)
Nieocencjalne	5 (3,4)
Nieznane	2 (1,4)

Nie było różnicy w stopniu odpowiedzi między obu grupami. Znaczna liczba pacjentów ze stabilizacją choroby w czasie analizy tymczasowej uzyskała częściową odpowiedź w wyniku dłuższego leczenia (mediana czasu obserwacji 31 miesięcy). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 19 tygodni (95% CI 12–23). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia u osób z odpowiedzią wynosiła 122 tygodnie (95% CI, 106–147), natomiast w całej populacji badania, były to 84 tygodnie (95% CI 71–109). Nie uzyskano mediany całkowitego przeżycia. Wynik analizy przeżywalności przeprowadzonej metodą Kaplana-Meiera dla przeżycia po 36 miesiącach obserwacji wynosi 68%.

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

#### Badania kliniczne z leczeniem adjuwantowym w GIST

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

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

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

Ryzyko nawrotu u pacjentów po operacji pierwotnego nowotworu GIST było oceniane retrospektywnie na podstawie następujących czynników prognostycznych: wielkość guza, indeks mitotyczny, umiejscowienie guza pierwotnego. Dane dotyczące indeksu mitotycznego uzyskano od 556 z 713 pacjentów z populacji ITT. W Tabeli 7 przedstawiono wyniki analizy podgrup pacjentów zgodnie z klasyfikacją ryzyka wg Narodowego Instytutu Zdrowia Stanów Zjednoczonych (NIH) oraz Instytutu Patologii Sił Zbrojnych (AFIP). Nie zaobserwowano korzyści w grupach małego i bardzo małego ryzyka. Nie obserwowano poprawy przeżycia całkowitego.

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

Kryterium	Poziom	%	Liczba zdarzeń /		Wskaźnik RFS (%)
-----------	--------	---	------------------	--	------------------

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

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

Drugie, wielośrodkowe otwarte badanie III fazy (SSG XVIII/AIO), w którym porównano 12 - miesięczne leczenie imatynibem w dawce 400 mg na dobę z 36-miesięcznym leczeniem u pacjentów po chirurgicznej resekcji GIST (nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego), spełniających jeden z wymienionych warunków: średnica guza > 5 cm i indeks mitotyczny > 5/50 pól dużej mocy; lub średnica guza > 10 cm i każda wartość wskaźnika mitotycznego lub każdy wymiar guza z odsetkiem mitoz > 10/50 pól widzenia dużej mocy lub guzy, które ulegają pęknięciu do jamy otrzewnej. Łącznie 397 pacjentów wyraziło zgodę na udział w badaniu i zostali oni randomizowani do grup badawczych (199 pacjentów do grupy leczonej przez 12 miesięcy i 198 pacjentów do grupy leczonej przez 36 miesięcy). Mediana wieku wyniosła 61 lat (zakres 22-84 lata). Mediana okresu obserwacji pacjentów wyniosła 54 miesiące (od daty randomizacji do momentu zakończenia zbierania danych). Od randomizacji pierwszego pacjenta do daty zakończenia upłynęły 83 miesiące.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia bez nawrotu (RFS) określany, jako okres od randomizacji do daty nawrotu lub śmierci z jakiegokolwiek powodu.

Leczenie imatynibem przez 36 miesięcy znacząco wydłużało czas przeżycia bez nawrotu w porównaniu z 12-miesięczną terapią imatynibem (całociowy współczynnik ryzyka (HR) = 0,46 [0,32; 0,65],  $p < 0,0001$ ) (Tabela 8, Rysunek 1).

Ponadto, 36-miesięczne leczenie imatynibem znacząco wydłużało całkowity czas przeżycia w porównaniu z 12-miesięcznym leczeniem imatynibem (HR = 0,45 [0,22; 0,89],  $p = 0,0187$ ) (Tabela 8, Rysunek 2).

Dłuższe leczenie (> 36 miesięcy) może opóźnić wystąpienie kolejnych nawrotów; jednak wpływ tego wyniku na całkowite przeżycie pacjentów pozostaje nieznany.

Całkowita liczba zgonów wyniosła 25 w grupie leczonej przez 12 miesięcy i 12 w grupie leczonej przez 36 miesięcy.

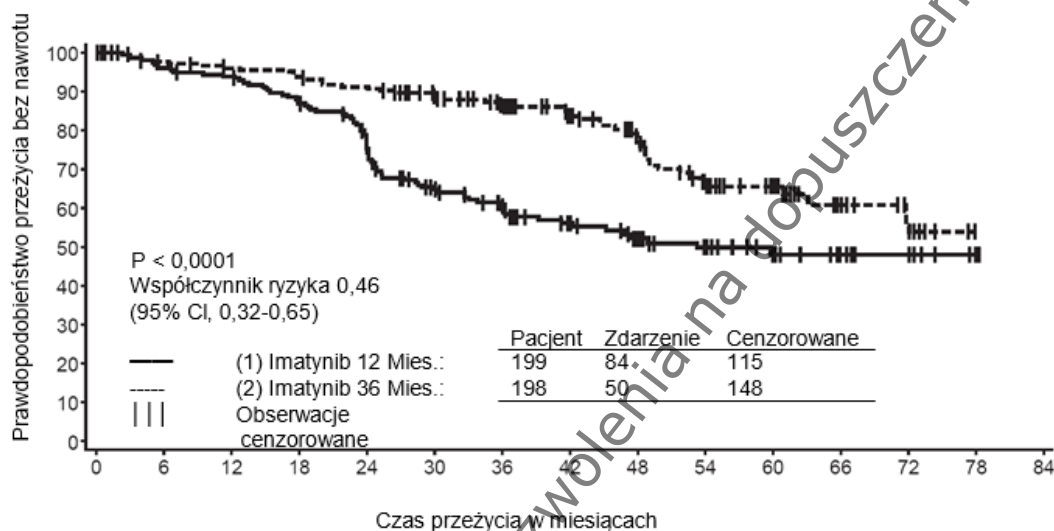
Analiza populacji ITT, tzn. całej populacji badania wykazała, że leczenie imatynibem przez 36 miesięcy było lepsze od leczenia trwającego 12 miesięcy. W planowanej analizie podgrup wyodrębnionych na podstawie typu mutacji, HR dla RFS w przypadku leczenia trwającego 36 miesięcy u pacjentów z mutacją w eksonie 11 wyniósł 0,35 [95% CI: 0,22; 0,56]. Z uwagi na małą liczbę obserwowanych zdarzeń nie można wyciągnąć wniosków dla podgrup z innymi, rzadszymi mutacjami.

**Tabela 8 12-miesięczne i 36-miesięczne leczenie imatynib (Badanie SSGXVIII/AIO)**

	12-miesięczne leczenie %(przedział ufności)	36-miesięczne leczenie %(przedział ufności)
<b>RFS</b>		

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

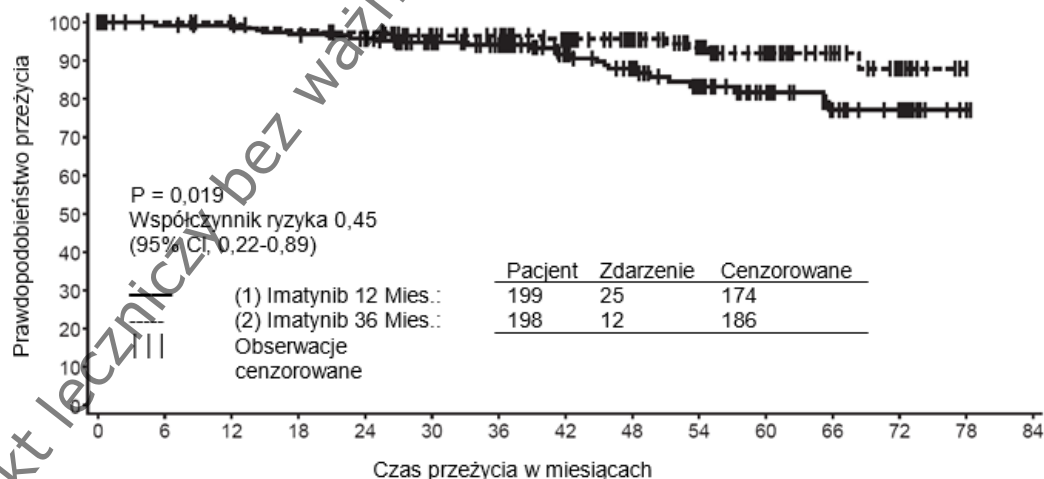
**Rysunek 1 Estymator Kaplana-Meiera dla pierwszorzędnego punktu końcowego - czasu przeżycia bez nawrotu (populacja ITT)**



Z ryzykiem zdarzeń

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

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



Z ryzykiem zdarzeń

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

Nie ma kontrolowanych badań z udziałem dzieci i młodzieży z c-Kit dodatnim GIST. W 7 publikacjach opisano przypadki 17 pacjentów z GIST (z lub bez obecności Kit oraz mutacjami PDGFR). Wiek tych pacjentów wahał się od 8 do 18 lat, a imatinib podawano zarówno w leczeniu adjuwantowym, jak i w leczeniu przerzutów w dawkach wynoszących od 300 do 800 mg na dobę. U

większości dzieci i młodzieży leczonych z powodu GIST brak jest danych potwierdzających występowanie c-kit lub mutacji PDGFR, co mogłoby prowadzić do mieszanych rezultatów klinicznych.

### Badania kliniczne w DFSP

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

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Farmakokinetyka imatynibu

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

### Wchłanianie

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

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

Imatynib i jego N-demetylowy metabolit stanowią łącznie około 65% radioaktywności we krwi (AUC<sub>(0-48h)</sub>). Pozostała część radioaktywności we krwi była związana z obecnymi w mniejszej ilości metabolitami.



Badania *in vitro* wykazały, że CYP3A4 jest głównym enzymem z grupy ludzkiego cytochromu P -450 biorącym udział w metabolizmie imatynibu. Z leków, które mogą być stosowane jednocześnie z imatynibem (acetaminofen, acyklowir, allopurinol, amfoterycyna, cytarabina, erytromycyna, flukonazol, hydroksymocznik, norfloksacyna, penicylina V) tylko erytromycyna ( $IC_{50}=50 \mu\text{mol/l}$ ) i flukonazol ( $IC_{50}=118 \mu\text{mol/l}$ ) hamowały metabolizm imatynibu w stopniu, który może mieć kliniczne znaczenie.

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

#### Eliminacja

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

#### Właściwości farmakokinetyczne w osoczu

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

#### Właściwości farmakokinetyczne u pacjentów z GIST

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

#### Farmakokinetyka populacyjna

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

#### Farmakokinetyka u dzieci

Tak jak u dorosłych pacjentów, imatynib był szybko wchłaniany po podaniu doustnym dzieciom i młodzieży biorącym udział zarówno w badaniu I jak i II fazy. Dawki w zakresie od 260 do 340  $\text{mg/m}^2$  pc. spowodowały taką samą ekspozycję jak odpowiednio dawki 400 mg i 600 mg u dorosłych pacjentów. Porównanie  $AUC_{(0-24)}$  w 8. i 1. dniu podawania dawki 340  $\text{mg/m}^2$  pc. Wykazało 1,7-krotną kumulację po wielokrotnym podaniu raz na dobę.

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

#### Zaburzenia czynności narządów

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

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

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

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

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

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

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

W 39-tygodniowym badaniu na małpach, dawkę NOAEL (ang. No Observed Adverse Effect Level, czyli poziom przy którym nie obserwowano działań niepożądanych) ustalono na poziomie najmniejszej dawki leku 15 mg/kg, co stanowi około 1/3 maksymalnej dawki zalecanej ludziom (800 mg) w przeliczeniu na powierzchnię ciała. Podawanie imatynibu powodowało pogorszenie normalnie zahamowanego przewlekłego zakażenia malarią u tych zwierząt.

Imatynib nie miał działania genotoksycznego w badaniach *in vitro* z zastosowaniem komórek bakteryjnych (test Ames), w badaniu *in vitro* z zastosowaniem komórek ssaków (chłoniaka mysiego) i *in vivo* w mikrojądrowym teście u szczurów. Pozytywne efekty genotoksyczności uzyskano dla

imatynibu w badaniu *in vitro* komórek ssaków (komórki jajnika chomików) wykrywającym działanie klastogenne (aberracje chromosomowe) w czasie aktywności metabolicznej. Dwa z produktów pośrednich procesu wytwarzania, obecnych w produkcie końcowym, miało działanie mutagenne w teście Ames. Jeden z nich miał również działanie mutagenne w teście z zastosowaniem komórek chłoniaka mysiego.

W badaniach wpływu na płodność, u samców szczurów otrzymujących 60 mg/kg imatynibu przez 70 dni przed kojarzeniem, masa jąder i najądrzy oraz procent ruchliwych plemników były zmniejszone. Dawka ta jest zbliżona do maksymalnej zalecanej dawki klinicznej (800 mg/dobę) w przeliczeniu na powierzchnię ciała. Podobnego działania nie obserwowano w dawkach  $\leq 20$  mg/kg. Nieznaczne do umiarkowanego zmniejszenie spermatogenezy obserwowano u psów po podaniu dawek doustnych  $\geq 30$  mg/kg. Nie stwierdzono wpływu na przebieg kojarzenia i liczbę ciężarnych samic szczurów w grupie otrzymującej imatynib między 14. dniem przed kojarzeniem do 6. dnia potencjalnej ciąży. Po podaniu dawki 60 mg/kg u samic szczurów stwierdzono istotne zwiększenie poimplantacyjnych utrat płodów i zmniejszenie liczby żywych płodów. Nie stwierdzono takiego działania po podaniu dawek  $\leq 20$  mg/kg.

W badaniu przed- i pourodzeniowego rozwoju u szczurów stwierdzono czerwoną wydzielinę z pochwy w 14. lub 15. dniu ciąży, w grupie otrzymującej doustnie dawkę 45 mg/kg mc./dobę. Po podaniu tej samej dawki liczba urodzonych martwych młodych oraz tych, które padły między 0. i 4. dniem po porodzie była zwiększona. U młodych pokolenia F1, ta sama dawka spowodowała zmniejszenie średniej masy ciała od porodu do końca badania, a liczba młodych osiągających stadium odwiedzenia napletka była nieznacznie zmniejszona. Płodność w pokoleniu F1 nie była zmieniona, ale zwiększyła się liczba resorpcji i zmniejszyła liczba żywych płodów po podaniu dawki 45 mg/kg mc./dobę. Dawka NOEL (brak działań) zarówno dla matek potomstwa jak i pokolenia F1 wynosiła 15 mg/kg mc./dobę (jedna czwarta maksymalnej dawki stosowanej u ludzi czyli 800 mg). Imatynib miał działanie teratogenne u szczurów, gdy był podawany w okresie organogenezy w dawkach  $\geq 100$  mg/kg. Dawka ta jest zbliżona do maksymalnej dawki klinicznej (800 mg/dobę) w przeliczeniu na powierzchnię ciała. Działanie teratogenne dotyczyło: częściowego lub całkowitego braku kości czaszki, przepukliny mózgowej, nieobecności/redukcji kości czołowej i nieobecności kości ciemieniowej. Działania takiego nie obserwowano po dawkach  $\leq 30$  mg/kg.

W badaniu toksykologicznym, prowadzonym na młodych rozwijających się szczurach (dzień 10-70 po porodzie), nie wykazano żadnego nowego toksycznego wpływu na narządy docelowe w odniesieniu do znanych narządów docelowych u dorosłych szczurów. W badaniu toksykologicznym na młodych osobnikach obserwowano wpływ na wzrost, opóźnienie otwarcia pochwy i separacji napletka, przy około 0,3 do 2-krotności przeciętnej pediatrycznej ekspozycji po podaniu największej zalecanej dawki 340 mg/m<sup>2</sup> pc. Ponadto u młodych zwierząt (w fazie usamodzielniania się) obserwowano śmiertelność przy około 2-krotności przeciętnej pediatrycznej ekspozycji po podaniu największej zalecanej dawki 340 mg/m<sup>2</sup> pc.

W 2-letnim badaniu rakotwórczego działania leku na szczury podawanie imatynibu w dawce 15, 30 i 60 mg/kg mc./dobę spowodowało statystycznie istotne skrócenie czasu życia samców po dawkach 60 mg/kg mc./dobę i samic po dawkach  $\geq 30$  mg/kg mc./dobę. Badanie histopatologiczne martwych osobników jako główną przyczynę śmierci lub powód uśmiercenia zwierząt laboratoryjnych wykazało kardiomiopatię (u szczurów obu płci), przewlekłą postępującą chorobę nerek (u samic) oraz brodawczaka gruczołu napletkowego. Narządami docelowymi dla zmian nowotworowych były nerki, pęcherz moczowy, cewka moczowa, gruczoł napletkowy i łechtaczkowy, jelito cienkie, przytarczycy, nadnercza oraz dno żołądka.

Przypadki brodawczaka/raka gruczołów napletkowych/łechtaczkowych odnotowano po podaniu dawek od 30 mg/kg mc./dobę, co stanowi odpowiednio około 0,5 lub 0,3-krotność dobowej ekspozycji na lek u ludzi (na podstawie AUC) po podaniu dawki 400 mg/dobę lub 800 mg/dobę, oraz 0,4-krotność dobowej ekspozycji na lek u dzieci (na podstawie AUC) po podaniu dawki 340 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę. Dawka NOEL (dawka, po której nie ma objawów działań niepożądanych) wynosiła 15 mg/kg mc./dobę. Występowanie gruczolaka/raka nerek, brodawczaka pęcherza moczowego i cewki moczowej, gruczolakoraka jelita cienkiego, gruczolaków przytarczyc, łagodnych i

złośliwych guzów części rdzennej nadnerczy oraz brodawczaków/raków dna żołądka odnotowano po dawce 60 mg/kg mc./dobę, co stanowiło odpowiednio około 1,7 lub 1-krotność dobowej ekspozycji na lek u ludzi (na podstawie AUC) po podaniu dawki 400 mg/dobę lub 800 mg/dobę oraz 1,2-krotność dobowej ekspozycji na lek u dzieci (na podstawie AUC) po podaniu dawki 340 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę. Dawka, po której nie ma objawów działań niepożądanych (NOEL) wynosiła 30 mg/kg mc./dobę.

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

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Maltitol, ciecz (E965)  
Glicerol (E422)  
Benzoesan sodu (E211)  
Potasu acesufam (E950)  
Kwas cytrynowy jednowodny  
Aromat truskawkowy (składniki aromatyzujące, trioctan glicerny, woda, cytrynian trietylu)  
Woda oczyszczona.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

Butelka przed pierwszym otwarciem  
3 lata

Po pierwszym otwarciu  
30 dni; butelkę przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.  
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

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

Butelka z poli (tereftalanu etylu ) (PET) pomarańczowego z zamknięciem zabezpieczającym przed manipulacją (TE-EPE) zawierająca 150 ml roztworu doustnego.

Każde pudełko zawiera 1 butelkę i jedną 10 ml doustną strzykawkę polipropylenową (miarka o odstępach co 0,25 ml, co odpowiada 20 mg imatynibu) wraz z adapterem polietylenowym o niskiej gęstości.

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

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

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

Koanaa Healthcare GmbH  
Fehrgasse 7  
2401 Fischamend, Austria

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Imatinib Koanaa 80 mg/ml doustny roztwór

EU/1/21/1568/001

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

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

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

## B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULÓTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu



Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH  
IBEZPOŚREDNIE OPAKOWANI**

**Zewnętrzne PUDEŁKO I ETYKIETA NA BUTELKI**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imatinib Koanaa 80 mg/ml roztwór doustny  
imatynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każdy ml roztworu zawiera 80 mg imatynibu (w postaci mezylanu)

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze obejmują, między innymi, benzoesan sodu (E211) i ciekły maltitol (E965).  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór doustny  
Butelka o pojemności 150 ml i strzykawka doustna o pojemności 10 ml wraz z adapterem.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)  
Nie stosować po 30 dniach od pierwszego otwarcia butelki

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Po otwarciu: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Koanaa Healthcare GmbH  
Fehrgasse 7  
2401 Fischamend,  
Austria

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/21/1568/001

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Imatinib Koanaa 80 mg/ml roztwór doustny (tylko na pudełku zewnętrznym)

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**B. ULOTKA DLA PACJENTA**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Imatinib Koanaa 80 mg/ml roztwór doustny

Imatynib

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Imatinib Koanaa i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku
3. Jak stosować lek Imatinib Koanaa
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Imatinib Koanaa
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Imatinib Koanaa i w jakim celu się go stosuje

Imatinib Koanaa jest lekiem zawierającym substancję czynną o nazwie imatynib. Lek ten działa poprzez hamowanie wzrostu nieprawidłowych komórek w przebiegu chorób wymienionych poniżej. Należą do nich niektóre rodzaje nowotworów.

#### Lek Imatinib Koanaa jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów i dzieci z:

- **Przewlekłą białaczką szpikową (CML - ang. *Chronic Myeloid Leukaemia*).** Białaczka jest nowotworem wywodzącym się z białych krwinek. Zwykle białe krwinki pomagają organizmowi zwalczać zakażenia. Przewlekła białaczka szpikowa jest rodzajem białaczki, w której pewne nieprawidłowe białe krwinki (zwane komórkami mieloidalnymi) zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób.
- **Ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (ang. *Ph-positive ALL*).** Białaczka jest nowotworem wywodzącym się z białych krwinek. Zwykle białe krwinki pomagają organizmowi zwalczać zakażenia. Ostra białaczka limfoblastyczna jest rodzajem białaczki, w której pewne nieprawidłowe białe krwinki (zwane limfoblastami) zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Imatinib Koanaa hamuje wzrost tych komórek.

#### Lek Imatinib Koanaa jest także wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- **Zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (MDS/MPD - ang. *myelodysplastic/myeloproliferate*).** Są to zespoły chorób krwi, w których niektóre białe krwinki zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Imatinib Koanaa hamuje wzrost tych komórek w pewnych podtypach tych chorób.
- **Zespołem hipereozynofilowym (HES – ang. *Hypereosinophilic Syndrome*) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (CEL – ang. *Chronic Eosinophilic Leukemia*).** Są to choroby krwi, w których niektóre komórki krwi (zwane eozynofilami) zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Imatinib Koanaa hamuje wzrost tych komórek w pewnych podtypach tych chorób.
- **Nowotworami wywodzącymi się z podścieliska przewodu pokarmowego (GIST – ang. *Gastrointestinal Stromal Tumours*).** GIST jest nowotworem żołądka i jelit. Powstaje w wyniku niekontrolowanego wzrostu komórek tkanki łącznej tych narządów.

- **Guzowatymi włókniami mięsakami skóry (DFSP – ang. dermatofibrosarcoma protuberans).** DFSP jest nowotworem skóry i tkanek podskórnych, w którym niektóre komórki zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Imatinib Koanaa hamuje wzrost tych komórek.

W pozostałej części ulotki będą używane skróty nazw chorób wymienionych powyżej.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących sposobu działania i zasadności podawania leku Imatinib Koanaa, należy skierować je do lekarza.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imatinib Koanaa

Lek Imatinib Koanaa jest zapisywany pacjentom tylko przez lekarzy z doświadczeniem w stosowaniu leków podawanych w leczeniu nowotworów krwi lub nowotworów litych.

Należy ściśle przestrzegać zaleceń lekarza, nawet jeśli różnią się one od ogólnych informacji zawartych w tej ulotce.

### **Kiedy nie stosować leku Imatinib Koanaa:**

- jeśli pacjent ma uczulenie na imatinib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Jeśli ta informacja dotyczy pacjenta, **powinien powiedzieć o tym lekarzowi zanim przyjmie lek Imatinib Koanaa.**

W razie podejrzenia uczulenia, albo braku pewności, należy zasięgnąć rady lekarza.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Imatinib Koanaa należy omówić to z lekarzem:

- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały choroby wątroby, nerek lub serca
- jeśli pacjent przyjmuje lek lewotyroksynę do usunięcia tarczycy
- jeśli pacjent miał kiedykolwiek lub może teraz mieć zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B; wynika to stąd, że lek Imatinib Koanaa może powodować ponowną aktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B, co może w niektórych przypadkach być śmiertelne; pacjenci będą poddawani dokładnej kontroli przez lekarza pod kątem objawów tego zakażenia przed rozpoczęciem leczenia.
- jeśli podczas przyjmowania leku Imatinib Koanaa u pacjenta wystąpią siniaki, krwawienie, gorączka, zmęczenie i dezorientacja należy skontaktować się z lekarzem. Może to być objaw uszkodzenia naczyń krwionośnych zwany mikroangiopatią zakrzepową (TMA).

Jeśli którykolwiek z wyżej wymienionych punktów odnosi się do pacjenta, **należy powiedzieć o tym lekarzowi zanim pacjent przyjmie lek.**

Podczas stosowania leku Imatinib Koanaa pacjent może stać się bardziej wrażliwy na słońce. Jest ważne, aby okrywać obszary skóry narażone na słońce oraz stosować preparaty z filtrem o wysokim wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej (SPF). Te środki ostrożności należy stosować również u dzieci.

**Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli podczas leczenia lekiem Imatinib Koanaa nastąpi bardzo szybkie zwiększenie masy ciała.** Lek Imatinib Koanaa może powodować zatrzymanie wody w organizmie (zatrzymanie płynów o ciężkim przebiegu).

Podczas przyjmowania leku Imatinib Koanaa stan zdrowia pacjenta będzie podlegał regularnej ocenie przez lekarza, pozwalającej stwierdzić czy leczenie lekiem Imatinib Koanaa jest skuteczne. Badania krwi i pomiar masy ciała będą regularnie wykonywane w czasie przyjmowania tego leku.

### **Dzieci i młodzież**

Lek Imatinib Koanaa jest stosowany także w leczeniu dzieci z CML. Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci z CML poniżej 2 lat. Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci z Ph-dodatnią ALL jest ograniczone, a doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci z MDS/MPD, DFSP, GIST i HES/CEL jest bardzo ograniczone.

U niektórych dzieci i młodzieży przyjmujących lek Imatinib Koanaa może wystąpić wolniejszy wzrost niż normalnie. Lekarz będzie kontrolował wzrost w czasie regularnych wizyt.

### **Imatinib Koanaa a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio a także o lekach, które pacjent planuje stosować, także tych, które wydawane są bez recepty (takie jak paracetamol) oraz o lekach ziołowych (takich jak ziele dziurawca). Niektóre leki mogą pływać na działanie leku Imatinib Koanaa, jeśli przyjmowane są jednocześnie. Mogą one nasilać lub osłabiać działanie leku Imatinib Koanaa, co może prowadzić do wzmożonych działań niepożądanych lub powodować, że lek Imatinib Koanaa będzie mniej skuteczny. W taki sam sposób może działać Imatinib Koanaa na niektóre inne leki.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent stosuje leki zapobiegające powstawaniu zakrzepów krwi.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Lek Imatinib Koanaa nie jest zalecany dla kobiet w ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne, ponieważ może zaszkodzić dziecku. Lekarz przedstawi możliwe zagrożenia mogące wystąpić w trakcie przyjmowania leku Imatinib Koanaa w czasie ciąży.
- Zaleca się, by kobiety, które mogą zajść w ciążę stosowały skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia lekiem Imatinib Koanaa i przez 15 dni po zakończeniu leczenia.
- Nie należy karmić piersią w czasie leczenia lekiem Imatinib Koanaa i przez 15 dni po zakończeniu leczenia, gdyż może to zaszkodzić dziecku.
- Pacjenci zwracający uwagę na swoją płodność podczas stosowania leku Imatinib Koanaa, powinni skonsultować się z lekarzem.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Podczas przyjmowania leku Imatinib Koanaa mogą wystąpić zawroty głowy lub senność, lub zaburzenia widzenia. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać żadnych narzędzi czy maszyn do czasu, aż pacjent poczuje się znowu dobrze.

### **Imatinib Koanaa zawiera maltitol i benzoosan sodu.**

- Imatinib Koanaa zawiera maltitol. Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.
- Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 ml roztworu doustnego, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.
- Produkt leczniczy zawiera w każdym mililitrze 0,2 mg benzoosan sodu (E211).

### **3. Jak stosować lek Imatinib Koanaa**

Lekarz przepisał lek Imatinib Koanaa z powodu ciężkiego stanu pacjenta. Lek Imatinib Koanaa może pomóc poprawić ten stan.

Jednak ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. Jest ważne, aby stosować lek tak długo, jak to zalecił lekarz lub farmaceuta. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Nie należy przerywać stosowania leku Imatinib Koanaa, jeśli nie zaleci tego lekarz. Jeśli pacjent nie może przyjąć przepisanego przez lekarza leku lub uważa, że go nie potrzebuje, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem.

## W jakiej dawce przyjmuje się lek Imatinib Koanaa

### Stosowanie u pacjentów dorosłych

Lekarz określi dokładną dawkę leku Imatinib Koanaa, którą należy przyjmować.

- **W przypadku leczenia CML:**  
Zwykle stosowana dawka początkowa wynosi 400 mg lub 600 mg:
  - 400 mg należy przyjmować jako 5 ml raz na dobę.
  - 600 mg przyjmowanych jako 7,5 ml raz na dobę.
- **W przypadku leczenia GIST:**  
Dawka początkowa wynosi 400 mg, przyjmowana od 5 ml **raz** na dobę.

W przypadku leczenia CML i GIST, lekarz może przepisać większą lub mniejszą dawkę w zależności od odpowiedzi na leczenie. Jeśli dawka dobową wynosi 800 mg (10 mL), należy przyjmować 5 mL rano i 5 mL wieczorem.

- **W przypadku leczenia Ph-positive ALL:**  
Dawka początkowa wynosi 600 mg, przyjmowana od 7,5 ml **raz** na dobę.
- **W przypadku leczenia MDS/MPD:**  
Dawka początkowa wynosi 400 mg, przyjmowana od 5 ml **raz** na dobę.
- **W przypadku leczenia HES/CEL:**  
Dawka początkowa wynosi 100 mg, przyjmowana od 1,25 mL **raz** na dobę. Lekarz może zdecydować o zwiększeniu dawki do 400 mg przyjmowanej od 5 mL **raz** na dobę, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie.
- **W przypadku leczenia DFSP:**  
Dawka dobową wynosi 800 mg (10 mL), przyjmowana jako 5 mL rano i 5 mL wieczorem.

### Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lekarz określi dawkę, którą należy podać dziecku. Dawka leku będzie zależała od stanu dziecka oraz jego masy ciała i wzrostu. Całkowita dawka dobową u dzieci nie może być większa niż 800 mg w leczeniu CML oraz 600 mg w leczeniu Ph-dodatniej ALL. Dawkę można podawać dziecku raz na dobę lub podzielić ją na dwie dawki (połowę dawki rano i połowę dawki wieczorem).

### Metoda i droga podawania

Imatinib jest przeznaczony do stosowania doustnego.

Weź imatinib z posiłkiem i dużą szklanką wody. Pomoże to chronić przed problemami żołądkowymi podczas przyjmowania leku Imatinib Koanaa.

### Odmierzanie zalecanej pacjentowi dawki strzykawką doustną dołączoną do opakowania

W opakowaniu znajduje się butelka roztworu oraz plastikowa strzykawka doustna przeznaczona do odmierzania odpowiedniej ilości leku w płynie przepisanej przez lekarza. Liczby z boku odpowiadają liczbie mililitrów (ml) płynu znajdującego się w strzykawce.

Równoważność dawki dla strzykawki

20 mg = 0,25 ml



Dawka imatynibu (mg)	Odmierzono na objętość (mL)	Dawka imatynibu (mg)	Odmierzono na objętość (mL)	Dawka imatynibu (mg)	Odmierzono na objętość (mL)	Dawka imatynibu (mg)	Odmierzono na objętość (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

U pacjentów pediatrycznych dawkę należy dobrać z dokładnością do najbliższej ilości w ml.

### Instrukcja użytkowania:

- Otworzyć butelkę: nacisnąć nasadkę i obrócić ją w lewo (rysunek 1)



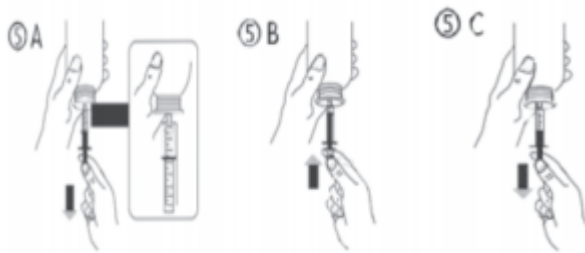
- Oddzielić adapter od strzykawki (rysunek 2). Włożyć adapter do szyjki butelki (rysunek 3). Upewnij się, że jest dobrze zamocowany.



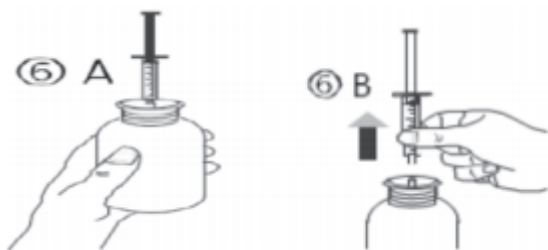
- Wyjąć strzykawkę i umieścić ją w otworze adaptera (rysunek 4). Obróć butelkę do góry dnem (rysunek 5).



- Napełnić strzykawkę niewielką ilością roztworu, pociągając tłok w dół (rysunek 5A), a następnie wcisnąć tłok do góry, aby usunąć ewentualne bańki powietrza (rysunek 5B). Pociągnąć tłok w dół do znacznika podziałki odpowiadającego ilości w mililitrach (ml) przepisanej przez lekarza (rysunek 5C).



- Obrócić butelkę we właściwy sposób w górę (rysunek 6A). Wyjąć strzykawkę z adaptera (rysunek 6B).



- Włożyć koniec strzykawki do jamy ustnej i powoli wcisnąć tłok z powrotem, aby przyjąć lek.
- Wypić całą zawartość strzykawki.
- Zamknąć butelkę plastikową nakrętką.
- Strzykawkę należy myć wyłącznie wodą.

#### Jak długo przyjmuje się lek Imatinib Koanaa

Należy przyjmować lek Imatinib Koanaa codziennie tak długo, jak długo zaleci lekarz.

#### Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Imatinib Koanaa

Pacjenci, którzy przyjęli przypadkowo zbyt dużą ilość rozwiązania, powinni **natychmiast powiedzieć** o tym lekarzowi, ponieważ mogą wymagać opieki medycznej. Należy wziąć ze sobą opakowanie leku.

#### Pominięcie przyjęcia leku Imatinib Koanaa

- Jeśli pacjent zapomniał przyjąć dawkę, powinien przyjąć ją tak szybko, jak tylko sobie o niej przypomni. Jednak jeśli zbliża się pora przyjęcia następnej dawki, należy pominąć dawkę, o której pacjent zapomniał.
- Następnie kontynuować zwykły schemat dawkowania.
- Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Zwykle są one łagodne do umiarkowanych.

**Niektóre działania niepożądane mogą być ciężkie. Należy natychmiast powiedzieć lekarzowi, jeśli wystąpi którykolwiek z poniżej podanych objawów niepożądanych:**

**Bardzo często** (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób) **lub często** (może dotyczyć mniej niż 1 na 10 osób):

- Szybkie zwiększenie masy ciała. Lek Imatinib Koanaa może powodować zatrzymanie wody w organizmie (zatrzymanie płynów o ciężkim przebiegu).
- Objawy zakażenia, takie jak gorączka, silne dreszcze, ból gardła i wrzody w jamie ustnej. Lek Imatinib Koanaa może zmniejszać liczbę białych krwinek we krwi, co może spowodować zwiększoną podatność na zakażenie.
- Niespodziewane krwawienie lub powstawanie siniaków (pomimo braku urazu).

**Niezbyt często** (może dotyczyć mniej niż 1 na 100 osób) **lub rzadko** (może dotyczyć mniej niż 1 na 1 000 osób):

- Ból w klatce piersiowej, nieregularny rytm serca (objawy problemów z sercem).
- Kaszel, trudności w oddychaniu lub ból podczas oddychania (objawy problemów z płucami).
- Uczucie pustki w głowie, zawroty głowy lub omdlenia (objawy niskiego ciśnienia tętniczego krwi).
- Nudności z utratą apetytu, ciemne zabarwienie moczu, zażółcenie skóry lub oczu (objawy problemów z wątrobą).
- Wysypka, zaczerwienienie skóry z pęcherzami na wargach, w okolicy oczu, na skórze lub w jamie ustnej, złuszczenie się skóry, gorączka, wypukłe czerwone lub fioletowe plamy na skórze, swędzenie, uczucie pieczenia, wysypka krostkowa (objawy problemów ze skórą).
- Silny ból brzucha, obecność krwi w wymiocinach, kale lub moczu, czarne stolce (objawy zaburzeń żołądka i jelit).
- Znacznie zmniejszona ilość oddawanego moczu, uczucie pragnienia (objawy problemów z nerkami).
- Nudności z biegunką i wymiotami, ból brzucha lub gorączka (objawy problemów z jelitami).
- Silny ból głowy, osłabienie lub porażenie kończyn lub twarzy, trudności z mówieniem, nagła utrata świadomości (objawy problemów z układem nerwowym, takie jak krwawienie lub obrzęk w obrębie czaszki/mózgu).
- Bładość skóry, uczucie zmęczenia i duszności, oraz ciemne zabarwienie moczu (objawy niedoboru krwinek czerwonych).
- Ból oczu lub pogorszenie widzenia, krwawienie w oczach.
- Ból bioder lub trudności w chodzeniu.
- Zdrętwienie lub uczucie zimna w palcach nóg i rąk (objawy zespołu Reynauda).
- Nagłe obrzmienie i zaczerwienienie skóry (objawy zakażenia skóry zwane zapaleniem tkanki łącznej).
- Trudności w słyszeniu.
- Osłabienie mięśni i kurcze mięśni z nieprawidłowym rytmem serca (objawy zmian ilości potasu we krwi pacjenta).
- Siniaczenie.
- Ból żołądka z nudnościami.
- Kurcze mięśni z gorączką, czerwono-brązowe zabarwienie moczu, ból i osłabienie mięśni pacjenta (objawy problemów z mięśniami).
- Ból miednicy, czasami z mdłościami i wymiotami, z nagłym krwawieniem z pochwy, zawroty głowy lub omdlenie spowodowane niskim ciśnieniem tętniczym krwi (objawy problemów z jajnikami lub macicą).
- Nudności, duszność, nieregularne tętno, zmętnienie moczu, zmęczenie i (lub) dolegliwości ze strony stawów z towarzyszącymi nieprawidłowościami wyników badań laboratoryjnych (np. duże stężenie potasu, kwasu moczowego i wapnia oraz małe stężenie fosforu we krwi).
- Zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych (mikroangiopatia zakrzepowa).

**Częstość nieznaną** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Współwystępowanie rozległej, nasilonej wysypki, nudności, gorączki, dużej liczby niektórych krwinek białych, bądź zażółcenia skóry lub oczu (objawów żółtaczk) z dusznością, bólem/uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej, znacznym zmniejszeniem ilości oddawanego moczu i uczuciem pragnienia, itd. (objawy reakcji alergicznej związanej z leczeniem).
- Przewlekła niewydolność nerek.
- Nawrót (reaktywacja) zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (zakażenia wątroby) u pacjentów, którzy przeżyli tę chorobę w przeszłości.

Jeśli wystąpi którykolwiek z powyższych objawów niepożądanych, **należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.**

### **Inne działania niepożądane mogą obejmować:**

**Bardzo często** (może dotyczyć więcej niż 1 na 10 osób):

- Ból głowy lub zmęczenie.
- Nudności, wymioty, biegunka, niestrawność.
- Wysypka.
- Kurcze mięśni lub stawów, ból mięśni lub kości, podczas stosowania lub po zaprzestaniu stosowania leku Imatinib Koanaa .
- Obrzęki, takie jak obrzęki kostek lub okolic oczu.
- Zwiększenie masy ciała.

W razie nasilenia się któregośkolwiek z wymienionych wyżej objawów **należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

**Często** (może dotyczyć mniej niż 1 na 10 osób):

- Brak łaknienia, utrata masy ciała lub zaburzenia smaku.
- Zawroty głowy lub osłabienie.
- Trudności ze snem (bezsenność).
- Wydzielina z oka ze swędzeniem, zaczerwienieniem i obrzękiem (zapalenie spojówek), nasilone łzawienie lub niewyraźne widzenie.
- Krwotoki z nosa.
- Ból lub obrzęk brzucha, wzdęcia z oddawaniem wiatrów, zgaga lub zaparcie.
- Świąd.
- Nadmierne wypadanie lub przerzedzenie włosów.
- Drętwienie dłoni lub stóp.
- Owrzodzenie jamy ustnej.
- Ból stawów z obrzękiem.
- Suchość jamy ustnej, suchość skóry lub suchość oka.
- Zmniejszenie lub zwiększenie wrażliwości skóry.
- Uderzenia gorąca, dreszcze lub pocenie nocne.

W razie nasilenia się któregośkolwiek z wymienionych wyżej objawów **należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

**Częstość nieznana** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Zaczerwienienie lub obrzęk dłoni i podeszw stóp, któremu może towarzyszyć mrowienie i piekący ból.
- Zmiany skórne z bólem i (lub) powstawaniem pęcherzy.
- Spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży.

W razie nasilenia się któregośkolwiek z wymienionych wyżej objawów **należy powiedzieć o tym lekarzowi.**

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## **5. Jak przechowywać lek Imatinib Koanaa**

- Lek należy przechowywać w niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności podanego na opakowaniu i butelce po EXP.

- Przechowywać poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Po otwarciu butelki nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Zawartość butelki należy wyrzucić po 30 dniach od otwarcia.
- Nie używaj żadnego opakowania, które jest uszkodzone lub wykazuje oznaki manipulacji.
- Nie wyrzucać żadnych leków przez ścieki lub odpady domowych. Należy zapytać farmaceutę, jak wyrzucić leki, których już nie używasz. Środki te pomogą chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Imatinib Koanaa

- Substancją czynną jest imatynib (jako mezylan). Jeden ml roztworu doustnego zawiera 80 mg imatynibu (w postaci mezylanu)
- Pozostałe składniki to maltitol, ciecz (E965), glicerol (E422), benzoosan sodu (E211), potas acesufamu (E950), monohydrat kwasu cytrynowego, aromat truskawkowy (składniki aromatyzujące, trójacetian gliceryny, woda, cytrynian trójetylosatowy), oczyszczona woda (patrz punkt 2, aby uzyskać więcej informacji na temat maltitolu i ilości sodu)

### Jak wygląda lek Imatinib Koanaa i co zawiera opakowanie

Imatinib Koanaa jest przezroczystym roztworem w kolorze żółtego do brązowo-żółtego.

Imatinib Koanaa jest pakowany w pomarańczową plastikową butelkę o pojemności 150 ml z widocznym zamknięciem zabezpieczającym przed dostępem dzieci, 150 ml roztworu doustnego. Każdy karton zawiera 1 butelkę i jedną strzykawkę doustną o pojemności 10 ml z adapterem (miarka w odstępach co 0,25 ml, co odpowiada 20 mg imatynibowi).

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

#### Podmiot odpowiedzialny

Koanaa Healthcare GmbH  
Fehrgasse 7,  
2401 Fischamend, Austria

#### Wytwórca

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

W celu uzyskania jakichkolwiek informacji na temat tego leku, należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem posiadacza zezwolenia.

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: .**