

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Accord 100 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg imatinib (imatinib-mezilát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

### Imatinib Accord 100 mg filmtabletta:

Barnás narancssárga színű, kerek, mindkét oldalán domború filmtabletta az egyik oldalán a törővonal mellett kétoldalt az „IM” és a „T1” mélynyomásos feliratokkal ellátva, a másik oldalán pedig felirat nélkül.

A jelölővonal nem a tablettá eltörésére szolgál.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Imatinib Accord terápiás javallatai:

- újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma (bcr-abl) pozitív (Ph+) krónikus myeloid leukaemiás (CML) felnőttek és gyermekek kezelése, akiknek a csontvelő-transzplantáció elsővonalbeli kezelésként nem jön szóba.
- Ph+ CML-es, sikertelen alfa interferon-kezelésen átesett krónikus fázisban, valamint akcelerált fázisban vagy blasztos krízisben levő felnőttek vagy gyermekek kezelése.
- újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma pozitív akut lymphoblastos leukaemiás (Ph+ALL) felnőtt és gyermekgyógyászati betegek kezelése, kemoterápiával kiegészítve.
- recidivált vagy refrakter Ph+ ALL-es felnőtt betegek kezelésére, monoterápiaként.
- PDGFR („platelet derived growth factor receptor”) génátrendeződéssel társuló myelodysplasiás/myeloproliferatív betegségben (MDS/MPD) szenvedő felnőtt betegek kezelésére.
- FIP1L1-PDGFR $\alpha$  átrendeződéssel járó, előrehaladott hypereosinophilia szindrómában (HES) és/vagy krónikus eosiniphiliás leukémiában (CEL) szenvedő felnőttek kezelése.
- nem reszekábilis dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), valamint recidiváló és/vagy metasztatikus DFSP-ben szenvedő, műtétre nem alkalmas felnőtt betegek kezelése.

Az imatinib hatásosságát csontvelő-transzplantáció kimenetelére nem igazolták.

Felnőtt és gyermekgyógyászati betegekben az imatinib hatékonyságát CML-ben a teljes hematológiai és cytogenetikai válaszarány és a progressziómentes túlélés, Ph+ ALL-ben és MDS/MPD-ben a hematológiai és cytogenetikai válaszarány, HES/CEL-ben a hematológiai válaszarány, nem reszekábilis és/vagy metasztatikus DFSP-ben szenvedő felnőttekben az objektív válaszarány határozza meg. PDGFR génátrendeződéssel társuló MDS/MPD-ben szenvedő betegek imatinib-kezelésére vonatkozóan nagyon korlátozott számú tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont). Az újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML kivételével nincsenek olyan kontrollált vizsgálatok, amelyek klinikai előnyt, vagy meghosszabbodott túlélést igazolnának e betegségek bármelyikében.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

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

### Adagolás CML-es felnőttek számára

A krónikus fázisban levő CML-es felnőtt betegeknek az Imatinib Accord ajánlott adagja 400 mg/nap. A CML krónikus fázisa az alábbi kritériumok egyidejű előfordulásakor áll fenn: blastsejtek előfordulása < 15% a vérben és a csontvelőben, basophil sejtek előfordulása a perifériás vérképben < 20%, thrombocytaszám: > 100 x 10<sup>9</sup>/l.

Akcelerált fázisban levő felnőtt betegeknek az Imatinib Accord ajánlott adagja 600 mg/nap. Akcelerált fázisról beszélünk az alábbi kritériumok bármelyikének fennállásakor: blastsejtek előfordulása a vérben vagy a csontvelőben ≥ 15%, de < 30%, blastsejtek és promyelocyták együttes előfordulása a vérben vagy a csontvelőben ≥ 30% (feltéve, hogy a blastsejtek száma < 30%), a basophil sejtek előfordulása a perifériás vérképben ≥ 20%, thrombocytaszám < 100 x 10<sup>9</sup>/l a terápiától függetlenül.

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

A kezelés időtartama: klinikai vizsgálatokban az imatinib-kezelést a betegség progressziójáig folytatták. A teljes cytogenetikai válasz elérése után történő kezeléleállítás hatását nem tanulmányozták.

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

### Adagolás CML-es gyermekek számára

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

A napi adag 340 mg/m<sup>2</sup>-ről 570 mg/m<sup>2</sup>-ra (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg-ot) emelhető, ha nincs súlyos mellékhatás, ill. súlyos – nem a leukaemiával összefüggő – neutropenia vagy thrombocytopenia az alábbi esetekben: betegség-progresszió (bármikor); legalább 3 hónapos kezelés után sincs megfelelő hematológiai válasz; 12 hónapos kezelés után sincs cytogenetikai válasz; vagy a korábban elért hematológiai és/vagy cytogenetikai válasz megszűnése. Dózisemeléskor a betegek szoros monitorozása szükséges, mivel magasabb dózisokban a mellékhatások előfordulásának kockázata fokozódik.

### Adagolás Ph+ALL- es felnőtt betegek számára

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

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

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

#### Adagolás Ph+ALL-es gyermekek számára

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

#### Adagolás MDS/MPD-ben

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

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

#### Adagolás HES/CEL-ben

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

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

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

#### Adagolás a DFSP-ben

DFSP-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére az Imatinib ajánlott napi adagja 800 mg.

#### Dózisváltoztatás mellékhatások esetén

##### *Nem-hematológiai mellékhatások*

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

Ha a bilirubinszint növekedése meghaladja a helyi normál érték felső határának (IULN) háromszorosát, vagy a máj transzaminázok esetében az IULN ötszörösét, az imatinib-kezelést fel kell függeszteni addig, amíg a bilirubinszint lecsökken az IULN kevesebb mint 1,5-szeresére és a transzamináz érték az IULN kevesebb mint 2,5-szeresére. Az imatinib-terápia ekkor csökkentett napi dózissal folytatható. Felnőttek esetében a dózis 400 mg-ról 300 mg-ra, 600 mg-ról 400 mg-ra vagy 800 mg-ról 600 mg-ra, gyermekeknél pedig  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ -ről  $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ -re csökkentendő.

##### *Hematológiai mellékhatások*

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

Dózismódosítás neutropenia és thrombocytopenia esetén:

|  |   |   |
|--|---|---|
| HES/CEL (kezdő adag 100 mg)  | ANC $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$<br>és/vagy<br>thrombocytaszám<br>$< 50 \times 10^9/\text{l}$ | 1. Állítsa le az Imatinib Accord-kezelést, amíg az ANC $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ és a thrombocytaszám $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$ .<br>2. Kezdje újra az Imatinib Accord-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal. |
| CML krónikus fázis,<br>MDS/MPD (kezdő adag 400 mg)<br>HES/CEL (400 mg-os adag) | ANC $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$<br>és/vagy<br>thrombocytaszám<br>$< 50 \times 10^9/\text{l}$ | 1. Állítsa le az Imatinib Accord-kezelést, amíg az ANC $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ és a thrombocytaszám $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$ .<br>2. Kezdje újra az Imatinib Accord-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal. |

|  |   |   |
|--|---|---|
|  |   | 3. Ha az ANC ismét $< 1,0 \times 10^9/l$ , és/vagy a thrombocytaszám ismét $< 50 \times 10^9/l$ , az 1. pont szerint járjon el, majd az Imatinib Accord-kezelést 300 mg-ra csökkentett adaggal kezdje újra.   |
| Gyermekkori CML krónikus fázis (340 mg/m <sup>2</sup> adagban)                             | ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám $< 50 \times 10^9/l$              | 1. Állítsa le az Imatinib Accord-kezelést, amíg az ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ és a thrombocytaszám $\geq 75 \times 10^9/l$ .<br>2. Kezdje újra az Imatinib Accord-kezelést a korábban (azaz a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal.<br>3. Ha az ANC ismét $< 1,0 \times 10^9/l$ és/vagy a thrombocytaszám $< 50 \times 10^9/l$ , az 1. pont szerint járjon el, majd az Imatinib Accord-kezelést 260 mg/m <sup>2</sup> -ra csökkentett adaggal kezdje újra.   |
| CML akcelerált fázis és blasztos krízis és Ph+ ALL (kezdő adag: 600 mg)                    | <sup>a</sup> ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám $< 10 \times 10^9/l$ | 1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopeniát nem a leukaemia okozza-e (csontvelő aspiratio vagy biopsia).<br>2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse az Imatinib Accord adagját 400 mg-ra.<br>3. Ha a cytopenia 2 héten át tart, csökkentse tovább az adagot 300 mg-ra.<br>4. Ha a cytopenia 4 héten át tart és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le az Imatinib Accord-kezelést, amíg az ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ és a thrombocytaszám $\geq 20 \times 10^9/l$ lesz, majd kezdje újra a kezelést 300 mg-mal.                                       |
| Gyermekkori CML akcelerált fázis és blasztos krízis (kezdő adag: 340 mg/m <sup>2</sup> )   | <sup>a</sup> ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám $< 10 \times 10^9/l$ | 1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopeniát nem a leukaemia okozza-e (csontvelő aspiratio vagy biopsia).<br>2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse az Imatinib Accord adagját 260 mg/m <sup>2</sup> -re.<br>3. Ha a cytopenia 2 héten át tart, csökkentse tovább 200 mg/m <sup>2</sup> -re.<br>4. Ha a cytopenia 4 héten át tart és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le az Imatinib Accord-kezelést, amíg az ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ és a thrombocytaszám $\geq 20 \times 10^9/l$ lesz, majd kezdje újra a kezelést 200 mg/m <sup>2</sup> -rel. |
| DFSP (800 mg-os adagban)   | ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám $< 50 \times 10^9/l$              | 1. Állítsa le az Imatinib Accord-kezelést, amíg az ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ és a thrombocytaszám $\geq 75 \times 10^9/l$ .<br>2. Kezdje újra az Imatinib Accord-kezelést 600 mg-os adaggal.<br>3. Ha az ANC ismét $< 1,0 \times 10^9/l$ , és/vagy a thrombocytaszám ismét $< 50 \times 10^9/l$ , az 1. pont szerint járjon el, majd az Imatinib Accord-kezelést 400 mg-ra csökkentett adaggal kezdje újra.  |
| ANC = abszolút neutrofilszám<br><sup>a</sup> legalább egy hónapos kezelés után jelentkezik |   |   |

## Speciális populációk

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

A májfunkció károsodás osztályozása:

| Májfunkció károsodás | Májfunkciós vizsgálatok   |
|----------------------|---|
| Enyhe                | Összbilirubin: = 1,5 ULN<br>GOT: > ULN (lehet normális vagy < ULN, ha az összbilirubin > ULN) |
| Mérsékelt            | Összbilirubin: > 1,5–3,0 ULN<br>GOT: bármennyi  |
| Súlyos               | Összbilirubin: > 3–10 ULN<br>GOT: bármennyi   |

ULN = az adott intézményben alkalmazott normál tartomány felső határa

GOT = glutaminsav-oxálcetsav transzamináz

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

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

**Gyermekkori alkalmazás:** 2 éves kor alatti, CML-ben szenvedő gyermekek és 1 éves kor alatti Ph+ALL-ben szenvedő gyermekek esetében nincs tapasztalat (lásd 5.1 pont). MDS/MPD-ben, DFSP-ben, illetve HES/CEL-ben szenvedő gyermekek esetében pedig nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

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

## Az alkalmazás módja

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

Ha a beteg nem tudja a filmtablettákat lenyelni, a tabletták feloldhatók egy pohárnyi ásványvízben vagy almalében. A szükséges mennyiségű tablettát megfelelő térfogatú italba kell tenni (100 mg-os tablettához hozzávetőlegesen 50 ml, 400 mg-os tablettához körülbelül 200 ml szükséges) és kanállal elkeverni. A szuszpenziót a tabletták vagy tabletták szétesése után azonnal fel kell használni.

## **4.3 Ellenjavallatok**

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

## **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Amikor imatinibet egyéb gyógyszerkészítményekkel adják egyidejűleg, számolni kell a gyógyszerkölcsonhatások kialakulásának lehetőségével. Elővigyázatosság szükséges, ha az imatinibet proteáz-inhibitorokkal, azol gombaellenes szerekkel, egyes makrolidokkal (lásd 4.5 pont), szűk terápiás ablakú CYP3A4-szubsztráttal (pl. ciklosporin, pimozid, takrolimusz, sziirolimusz, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezumib, docetaxel, kinidin) vagy warfarinnal és egyéb kumarin-származékokkal együtt szedik (lásd 4.5 pont).

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

#### Hypothyreosis

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

#### Hepatotoxicitás

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

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

#### Folyadékretenció

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

#### Szívbetegségben szenvedő betegek

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

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

A PDGFR génátrendeződéssel társuló myelodysplasiás/myeloproliferatív kórképek magas eosinophil-számmal járhatnak. Ennek megfelelően HES/CEL, illetve MDS/MPD következtében kezelt betegekben magas eosinophil-szám esetén az imatinib-kezelés megkezdése előtt megfontolandó a kardiológiai kivizsgálás, echocardiográfia elvégzése és a szérum-troponinszint meghatározása. Amennyiben ezek bármelyike kóros, megfontolandó kardiológiai ellenőrző vizsgálatok elvégzése,

valamint profilaktikus szisztémás szteroid (1-2 mg/kg) 1-2 hétig tartó egyidejű alkalmazása az imatinib-kezelés megkezdésekor.

### Gastrointestinalis vérzés

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

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

### Tumor lízis szindróma

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

### Hepatitis B reaktiváció

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

**Az imatinib** Accord kezelés megkezdése előtt a betegeknél a HBV fertőzöttség kivizsgálására van szükség. A májbetegségek és a hepatitis B kezelés szakértőivel kell konzultálni a kezelés megkezdése előtt a pozitív hepatitis B szerológiájú betegeknél (beleértve az aktív betegséget is), valamint olyan betegek 9 esetében, akiknél a kezelés közben derül ki a HBV fertőzés. A Imatinib Accord kezelést igénylő HBV hordozókat szorosan ellenőrizni kell a kezelés közben, valamint a kezelés befejezését követően több hónapon keresztül, hogy nem alakulnak-e ki az aktív HBV fertőzés jelei és tünetei (lásd 4.8 pont).

### Laboratóriumi vizsgálatok:

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

A májfunkciós tesztek (transzaminázok, bilirubin, alkalikus foszfatáz) rendszeresen ellenőrizendők az imatinib-kezelésben részesülő betegeknél.

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

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



## Gyermekek

Előfordultak az imatinibet kapó gyermekeknél és serdülőkor előtt állóknál a retardált növekedés kialakulásáról szóló esetismertetések. A hosszútávú imatinib-kezelésnek a gyermekek növekedésére kifejtett késői hatásai ismeretlenek. Ezért az imatinib-kezelés alatt álló gyermekek növekedésének gondos ellenőrzése javasolt (lásd 4.8 pont).

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

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

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

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

A CYP3A4 aktivitását indukáló anyagok (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál, foszfenitoin, primidon vagy a *Hypericum perforatum* [orbáncfű]) szignifikánsan csökkenthetik az imatinib expozíciót, potenciálisan növelve a terápiás elégtelenség lehetőségét. 600 mg-os, ismételt dózisu rifampicin előkezelést követő egyszeri 400 mg imatinib bevétele a  $C_{max}$ -, ill. az AUC<sub>0-∞</sub>-értékeiben legalább 54%, ill. 74%-os csökkenést okozott a rifampicin nélküli kezeléshez képest. Hasonló eredményeket figyeltek meg azoknál a malignus gliómában szenvedő, imatinibbel kezelt betegeknél, akik egyidejűleg enzimindukáló antiepileptikum (pl. karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin) kezelésben részesültek. Az imatinib plazma AUC-értéke 73%-kal csökkent az enzimindukáló antiepileptikumot nem szedő betegekhez képest. A rifampicin vagy más erős CYP3A4 induktor és az imatinib egyidejű adását el kell kerülni.

### **Hatóanyagok, melyek plazmakoncentrációját az imatinib megváltoztathatja**

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

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

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

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

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

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

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

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Fogamzóképes nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek azt kell javasolni, hogy hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt.

##### Terhesség

Az imatinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Vannak a forgalomba hozatalt követő, a imatinib -et szedő nőkkel kapcsolatos, spontán abortuszról és fejlődési rendellenességekkel született csecsemőkről szóló beszámolók. Mindazonáltal, az állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont), és a magzatra gyakorolt potenciális veszély nem ismert. Az imatinib alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha erre egyértelműen szükség van. Amennyiben terhesség során alkalmazzák, a beteggel tudatni kell a foetusra gyakorolt potenciális kockázatot.

##### Szoptatás

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

##### Termékenység

Nem klinikai vizsgálatokban a hím és nőstény patkányok termékenysége nem változott (lásd 5.3 pont). Imatinib Accord-ot kapó betegekkel, valamint annak a fertilitásra és a gametogenesisre gyakorolt hatásait értékelő vizsgálatokat nem végeztek. Az Imatinib Accord-kezelést kapó, a termékenységük miatt aggódó betegeknek beszélniük kell kezelőorvosukkal.

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

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

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

Az előrehaladott stádiumú rosszindulatú betegségben szenvedő betegeknek számos zavaró, orvosi

kezelést igénylő problémája lehet, amelyek a mellékhatások ok-okozati összefüggéseinek megállapítását megnehezítik, mivel a különböző tünetek az alapbetegségnek, a betegség progressiójának, illetve az egyidejűleg adott számos más gyógyszerkészítménynek is tulajdoníthatók.

CML-es betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban mellékhatások miatti gyógyszeresedés felfüggesztése történt az újonnan diagnosztizált betegek 2,4%-ában, a késői krónikus fázisban sikertelen interferon kezelést követően a betegek 4%-ában, akcelerált fázisban sikertelen interferon kezelést követően a betegek 4%-ában, és sikertelen inetrferon kezelést követően a blasztos krízisben szenvedő betegek 5%-ában. A GIST vizsgálatban a betegek 4%-ában kellett a gyógyszereszedést felfüggeszteni a mellékhatások miatt.

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

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

Az egyéb mellékhatások, mint a pleuralis folyadék, ascites, tüdőödéma és a gyors testtömeg-gyarapodás felszíni ödémával vagy anélkül, „folyadékretenciós szindróma” gyűjtőnévvel jellemezhető. Ezen mellékhatások általában az imatinib adásának időszakos felfüggesztésével és diuretikummal, valamint egyéb megfelelő szupportív ellátással kezelhetők. Mindazonáltal ezen mellékhatások némelyike súlyos, életet fenyegető is lehet. Több blasztos krízisben lévő beteg halt meg pleurális folyadékgyülem, pangásos szívelégtelenség és veseelégtelenség komplex klinikai képe kíséretben. Gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatokból nem származnak speciális gyógyszerbiztonságossági megállapítások.

#### Mellékhatások táblázatos felsorolása

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

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

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

#### **1. táblázat A mellékhatások táblázatos összefoglalása**

| <b>Fertőző betegségek és parazitaferőzések</b> |  |
|--|--|
| <i>Nem gyakori:</i>                            | Herpes zoster, herpes simplex, nasopharyngitis, pneumonia <sup>1</sup> , sinusitis, cellulitis, felső légúti fertőzés, influenza, húgyúti fertőzés, gastroenteritis, |

|  |   |
|--|---|
|  | sepsis  |
| <i>Ritka:</i>  | Gombafertőzés   |
| <i>Nem ismert:</i>   | Hepatitis B reaktiváció*  |
| <b>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</b> |   |
| <i>Ritka:</i>  | Tumor lízis szindróma   |
| <i>Nem ismert:</i>   | Tumor vérzés/tumor necrosis*  |
| <b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>  |   |
| <i>Nem ismert:</i>   | Anaphylaxiás shock*   |
| <b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>                                   |   |
| <i>Nagyon gyakori:</i>   | Neutropenia, thrombocytopenia, anaemia  |
| <i>Gyakori:</i>  | Pancytopenia, febrilis neutropenia  |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Thrombocythaemia, lymphopenia, csontvelő depressio, eosinophilia, lymphadenopathia  |
| <i>Ritka:</i>  | Haemolyticus anaemia  |
| <b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>   |   |
| <i>Gyakori:</i>  | Anorexia  |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Hypokalaemia, étvágnövekedés, hypophosphataemia, étvágycsökkenés, dehydratio, köszvény, hyperuricaemia, hypercalcaemia, hyperglykaemia, hyponatraemia |
| <i>Ritka:</i>  | Hyperkalaemia, hypomagnesaemia  |
| <b>Pszichiátriai kórképek</b>  |   |
| <i>Gyakori:</i>  | Insomnia  |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Depresszió, csökkent libido, szorongás  |
| <i>Ritka:</i>  | Zavart állapot  |
| <b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>   |   |
| <i>Nagyon gyakori:</i>   | Fejfájás <sup>2</sup>   |
| <i>Gyakori:</i>  | Szédülés, paraesthesia, az érzés zavarai, hypaesthesia  |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Migrén, aluszékonyság, ájulás, peripheriás neuropathia, memóriazavar, ischias, nyugtalan láb szindróma, tremor, agyvérzés                             |
| <i>Ritka:</i>  | A koponyaúri nyomás fokozódása, convulsio, opticus neuritis   |
| <i>Nem ismert:</i>   | Cerebralis oedema*  |
| <b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>  |   |
| <i>Gyakori:</i>  | Szemhéjödéma, könnyezés, kötőhártya-bevérzés, conjunctivitis, szemszárazság, homályos látás   |
| <i>Nem gyakori:</i>  | A szem irritációja, a szem fájdalma, orbitaödéma, sclera-bevérzés, retina-bevérzés, blepharitis, maculaödéma  |
| <i>Ritka:</i>  | Cataracta, glaucoma, papillaödéma   |
| <i>Nem ismert:</i>   | Üvegtesti vérzés*   |
| <b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>                                |   |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Vertigo, tinnitus, halláscsökkenés  |
| <b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>   |   |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Palpitatio, tachycardia, pangásos szívelégtelenség <sup>3</sup> , tüdőödéma   |
| <i>Ritka:</i>  | Arrhythmia, pitvarfibrilláció, szívmegeállás, szívinfarktus, angina pectoris, pericardialis folyadékgyülem  |
| <i>Nem ismert:</i>   | Pericarditis*, szívtamponád*  |
| <b>Érbetegségek és tünetek<sup>4</sup></b>   |   |
| <i>Gyakori:</i>  | Kipirulás, vérzés   |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Hypertonia, haematoma, subduralis haematoma, végtaghidegség, hypotonia, Raynaud-jelenség  |
| <i>Nem ismert:</i>   | Thrombosis/embolia*   |
| <b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>                           |   |
| <i>Gyakori:</i>  | Dyspnoe, orrvérzés, köhögés   |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Pleuralis folyadékgyülem <sup>5</sup> , pharyngolaryngealis fájdalom, pharyngitis   |
| <i>Ritka:</i>  | Pleuralis fájdalom, tüdőfibrosis, pulmonalis hypertonia, tüdővérzés   |

|  |   |
|--|---|
| <i>Nem ismert:</i>   | Akut légzési elégtelenség <sup>10*</sup> , interstitialis tüdőbetegség*   |
| <b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>                                |   |
| <i>Nagyon gyakori:</i>   | Hányinger, hasmenés, hányás, dyspepsia, hasi fájdalom <sup>6</sup>  |
| <i>Gyakori:</i>  | Flatulentia, haspuffadás, gastro-oesophagealis reflux, obstipatio, szájszárazság, gastritis   |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Stomatitis, szájüregi fekélyek, gastrointestinalis vérzés <sup>7</sup> , eructatio, melaena, oesophagitis, ascites, gyomorfekély, haematemesis, cheilitis, dysphagia, pancreatitis  |
| <i>Ritka:</i>  | Colitis, ileus, gyulladássos bélbetegség  |
| <i>Nem ismert:</i>   | Ileus/bélelzáródás*, gastrointestinalis perforatio*, diverticulitis*, gastricus antralis vascularis ectasia (GAVE)*   |
| <b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>                                |   |
| <i>Gyakori:</i>  | A májenzimek szintjének emelkedése  |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Hyperbilirubinaemia, hepatitis, icterus   |
| <i>Ritka:</i>  | Májelégtelenség <sup>8</sup> , májnecrosis  |
| <b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>                    |   |
| <i>Nagyon gyakori:</i>   | Periorbitalis ödéma, dermatitis/ekzema/bőrkiütés  |
| <i>Gyakori:</i>  | Pruritus, arcödéma, bőrszárazság, erythema, alopecia, éjszakai izzadás, fényérzékenységi reakció  |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Pustulosus bőrkiütés, véraláfutás, fokozott izzadás, urticaria, ecchymosis, bőrvérzések, hypotrichosis, bőr hypopigmentatio, exfoliatív dermatitis, onychoclasia, folliculitis, petechiák, psoriasis, purpura, bőr hyperpigmentatio, bullosus bőrkiütés |
| <i>Ritka:</i>  | Akut lázas neutrophil dermatosis (Sweet-szindróma), a körmök elszíneződése, angioödéma, hólyagsás bőrkiütés, erythema multiforme, leukocytoclasticus vasculitis, Stevens—Johnson-szindróma, akut, generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP)         |
| <i>Nem ismert:</i>   | Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma*, lichenoid keratosis*, lichen planus*, toxicus epidermalis necrolysis*, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütés (DRESS)*  |
| <b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b> |   |
| <i>Nagyon gyakori:</i>   | Izomspazmus és görcs, musculoskeletalis fájdalom beleértve a myalgiaát, arthralgiaát és a csontfájdalmat <sup>9</sup>   |
| <i>Gyakori:</i>  | Ízületi duzzanat  |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Izom- és ízületi merevség   |
| <i>Ritka:</i>  | Izomgyengeség, arthritis, rhabdomyolysis/myopathia  |
| <i>Nem ismert:</i>   | Avascularis necrosis/csipő necrosis*, retardált növekedés gyermekeknél*   |
| <b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>                                |   |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Vesefájdalmak, haematuria, akut veseelégtelenség, gyakori vizelés   |
| <i>Nem ismert:</i>   | Krónikus veseelégtelenség   |
| <b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>    |   |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Gynaecomastia, erectilis dysfunctio, menorrhagia, rendszertelen menstruáció, szexuális dysfunctio, emlőbimbó fájdalom, emlő megnagyobbodás, scrotalis ödéma   |
| <i>Ritka:</i>  | Corpus luteum haemorrhagicum/cysta ovarii haemorrhagicum  |
| <b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>              |   |
| <i>Nagyon gyakori:</i>   | Folyadékretenció és ödéma, fáradékonyság  |
| <i>Gyakori:</i>  | Gyengeség, láz, anasarca, hidegrázás, borzongás   |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Mellkasi fájdalom, rossz közérzet   |
| <b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>                         |   |
| <i>Nagyon gyakori:</i>   | Testtömeg-növekedés   |
| <i>Gyakori:</i>  | Testtömeg-csökkenés   |
| <i>Nem gyakori:</i>  | A vér kreatininszint emelkedése, a vér kreatinfoszfokináz-szint emelkedése, a vér laktátdehidrogenáz-szint emelkedése, a vér alkalikus-foszfátázszint emelkedése  |

- \* Ezeket a típusú reakciókat elsősorban a Imatinib-bel a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján jelentették. Ezek közé spontán esetismertetések, valamint folyamatban lévő vizsgálatokból, kiterjesztett gyógyszerhozzáférési programokból, klinikai farmakológiai vizsgálatokból és nem engedélyezett indikációkban folytatott, feltáró jellegű vizsgálatokból jelentett súlyos nemkívánatos események tartoznak. Mivel ezeket a reakciókat egy bizonytalan méretű populációból jelentették, a gyakoriságukat nem mindig lehet megbízhatóan megbecsülni vagy az imatinib-expozícióval való oki összefüggést megállapítani.
- 1 Pneumoniáról a leggyakrabban transzformált CML-ben, valamint GIST-ben szenvedő betegeknél számoltak be.
  - 2 A fejfájás a GIST-ben szenvedő betegek esetében volt a leggyakoribb.
  - 3 Betegévre vetítve gyakrabban figyeltek meg cardialis eseményeket, beleértve a pangásos szívelégtelenséget transzformált CML-ben szenvedő betegeknél, mint krónikus CML-ben szenvedő betegeknél.
  - 4 A kipirulás a GIST-ben, míg a vérzés (haematoma, haemorrhagia) a GIST-ben és a transzformált CML-ben (CML-AP és CML-BC) szenvedő betegeknél volt a leggyakoribb.
  - 5 Pleuralis folyadékgyülemről gyakrabban számoltak be GIST-ben, illetve transzformált CML-ben (CML-AP és CML-BC), mint krónikus CML-ben szenvedő betegeknél.
  - 6+7 Hasfájást és gastrointestinalis vérzést a leggyakrabban GIST-ben szenvedő betegeknél figyeltek meg.
  - 8 Beszámoltak néhány halálos kimenetelű májelégtelenségről, illetve májnecrosisról.
  - 9 A vázizomzat és a csontrendszer fájdalmát, és ezzel kapcsolatos eseményeket gyakrabban figyeltek meg CML-ben, mint GIST-ben szenvedő betegeknél.
  - 10 Az előrehaladott betegségben, súlyos fertőzésekben, súlyos neutropeniában és egyéb súlyos kísérőbetegségekben szenvedő betegeknél végzetes kimenetelű eseteket jelentettek.

### Laboratóriumi eltérések

#### *Hematológia*

CML-ben a cytopenia (főképp a neutropenia és thrombocytopenia) valamennyi vizsgálatban következetesen jelentkezett, és gyakoribbnak tűnt a nagyobb,  $\geq 750$  mg dózisok mellett (fázis I. vizsgálat). Viszont a cytopeniák előfordulása egyértelműen függött a betegség stádiumától; 3. vagy 4. fokú neutropenia ( $ANC < 1,0 \times 10^9/l$ ) és thrombocytopenia (thrombocytaszám  $< 50 \times 10^9/l$ ) 4–6-szor gyakrabban fordult elő blasztos krízisben és akcelerált fázisban (59% - 64%, ill. 44% - 63% a neutropenia, ill. a thrombocytopenia vonatkozásában), összehasonlítva az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-es betegeknél (16,7% neutropenia, ill. 8,9% thrombocytopenia). Újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-ben a 4. fokú neutropenia ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ) és thrombocytopenia (thrombocytaszám  $< 10 \times 10^9/l$ ) a betegek 3,6%-ában, illetve  $< 1\%$ -ában volt megfigyelhető. A neutropeniás, ill. thrombocytopeniás időszak medián tartama 2–3, ill. 3–4 hét között mozgott. Ezek a jelenségek általában a dózis csökkentésével, vagy az imatinib-kezelés megszakításával rendezhetők, de néhány esetben a kezelés végleges elhagyását teszik szükségessé. CML-es gyermekekben a leggyakrabban észlelt toxicitások 3. és 4. fokú cytopeniák voltak, beleértve a neutropeniát, thrombocytopeniát és anaemiát, melyek általában a kezelés első néhány hónapjában alakultak ki.

A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegeknél végzett vizsgálatban 3., ill. 4. fokú anaemiát a betegek 5,4%, ill. 0,7%-ban jelentettek, ami – legalábbis esetenként – a gastrointestinalis vagy intratumoralis vérzésnek lehetett a következménye. 3., ill. 4. fokú neutropeniát a betegek 7,5%, ill. 2,7%-ában, 3. fokú thrombocytopeniát pedig 0,7%-ban figyeltek meg. Nem volt olyan beteg, akinél 4. fokú thrombocytopeniát észleltek volna. A fehérvérsejt-, ill. neutrophil sejtszám csökkenése elsősorban a kezelés első 6 hetében fordult elő, később az értékek relatíve stabilizálódtak.

#### *Biokémia*

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

transzamináz) szint 3. vagy 4. fokú emelkedését, és 4,8%-ában a GOT (glutaminsav-oxálcetsav transzamináz) szint 3. vagy 4. fokú emelkedését.

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

#### Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

##### Hepatitis B reaktiváció

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

##### Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

## **4.9 Túlادagolás**

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

##### Felnőtt populáció

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

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

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

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

##### Gyermekek

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

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

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterapiás csoport: daganatellenes szerek, protein-kináz-inhibitor, ATC kód: L01XE01

##### Hatásmechanizmus

Az imatinib egy kis molekulájú protein-tirozinkináz inhibitor, ami hatékonyan gátolja a Bcr-Abl tirozinkináz (TK), valamint több TK-receptor aktivitását: a Kit-et, az őssejt faktor (SCF) receptorát, amit a c-Kit protoonkogén kódol, a diszkoidin domén receptorokat (DDR1 és DDR2), a kolónia stimuláló faktor receptort (CSF-1R) és a thrombocyta-eredetű növekedési faktor receptor-alfát

és -bétát (PDGFR-alfa és PDGFR-béta). Az imatinib gátolni tudja még az ezeknek a receptor-kinázoknak az aktiválódása által mediált celluláris eseményeket.

#### Farmakodinámiai hatások

Az imatinib protein-tirozinkináz inhibitor, hatékonyan gátolja a Bcr-Abl tirozinkinázt *in vitro*, celluláris szinten, és *in vivo*. A vegyület a Bcr-Abl pozitív sejtvonalak és a Philadelphia kromoszóma pozitív CML és akut lymphoblastos leukaemiás (ALL) betegekből frissen izolált leukaemiás sejtek proliferációját szelektíven gátolja, és azokban apoptózist indukál.

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

Továbbá, az imatinib hatékonyan gátolja a thrombocyta-eredetű növekedési faktor (PDGF) és a PDGF-R tirozinkináz receptorait, és gátolja a PDGF által közvetített celluláris folyamatokat. Az MDS/MPD, a HES/CEL, valamint a DFSP patogenezise kapcsán felmerült a PDGF receptor vagy az Abl protein tirozinkinázok konstitutív aktivációja, amely a különböző partnerfehérjékkel való fúzió, illetve a PDGF konstitutív termelődésének következménye. Az imatinib gátolja a PDGFR és Abl-kináz kóros regulációja által okozott sejtproliferációt és jelátvitelt.

#### Klinikai vizsgálatok krónikus myeloid leukaemiában

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

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

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

*Újonnan diagnosztizált krónikus fázis:* ez, a felnőtteken végzett, III. fázisú vizsgálat az Imatinib Accord monoterápiát hasonlította össze az alfa-interferon (IFN) – citarabin (Ara-C) kombinált kezeléssel. Azok a betegek, akiknél nem alakult ki válasz (6 hónap alatt nem következett be komplett hematológiai válasz (CHR), nőtt a fehérvérsejtszám, nem volt nagyfokú (major) cytogenetikai válasz (MCyR) 24 hónapon belül), illetve megszűnt a válasz (CHR vagy MCyR megszűnése), vagy nem tolerálták a kezelést, átmehettek a másik kezelési csoportba. Az Imatinib Accord-csoportban a betegek naponta 400 mg Imatinib Accord-ot kaptak, az IFN csoportban 5 M NE/m<sup>2</sup>/nap IFN-t és 20 mg/m<sup>2</sup>/nap Ara-C kombinációt kaptak subcutan, havonta 10 napon keresztül.

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



molekuláris válasz ( a minimális reziduális betegség értékelése), az akcelerált fázisig vagy a blasztos krízisig eltelt idő és a túlélés. A 2. táblázat a kezelésre adott választ mutatja.

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

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

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

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

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

Az imatinibcsoportban összesen 71 beteg (12,8%), az IFN+Ara-C-csoportban 85 beteg (15,4%) halt meg. A 84. hónapban a becsült teljes túlélés az imatinibcsoportban 86,4% (83, 90), az IFN+Ara-C-csoportban 83,3% (80, 87) volt ( $p = 0,073$ , logrank próba). Az „eseményig eltelt idő” végpontot nagymértékben befolyásolja az IFN+Ara-C kezelésről imatinibkezelésre történő átváltás magas aránya. Az imatinibkezelés túlélésre gyakorolt hatását krónikus fázisú, újonnan diagnosztizált CML-ben tovább vizsgálták a fenti imatinib adatok, valamint egy, az IFN+Ara-C-t ( $n=325$ ) azonos protokoll szerint alkalmazó III. fázisú vizsgálat elsődleges adatainak retrospektív elemzése során. Ezen retrospektív elemzés igazolta a „jobb, mint” hipotézist az imatinib esetén az IFN+Ara-C kezeléshez viszonyítva ( $p < 0,001$ ) a teljes túlélés tekintetében; 42 hónapon belül 47 (8,5%) imatinibkezelést és 63 (19,4%) IFN+Ara-C kezelést kapott beteg halt meg.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

|  | 0110 vizsgálat<br>37 hónap adata<br>krónikus fázis<br>IFN-<br>hatástalanság | 0109 vizsgálat<br>40,5 hónap adata<br>akcelerált fázis<br>( $n=235$ ) | 0102 vizsgálat<br>38 hónap adata<br>myeloid blasztos<br>krízis<br>( $n=260$ ) |
|--|---|---|---|
|  | a betegek %-a (CI <sub>95%</sub> )  |   |   |
| Hematológiai válasz <sup>1</sup>           | 95% (92,3–96,3)   | 71% (65,3–77,2)   | 31% (25,2–36,8)   |
| Komplett hematológiai válasz (CHR)         | 95%   | 42%   | 8%  |
| Leukaemia nem mutatható ki (NEL)           | nincs adat  | 12%   | 5%  |
| Visszatérés a krónikus fázisba (RTC)       | nincs adat  | 17%   | 18%   |
| Nagyfokú cytogenetikai válasz <sup>2</sup> | 65% (61,2–69,5)   | 28% (22,0–33,9)   | 15% (11,2–20,4)   |
| Komplett                                   | 53%   | 20%   | 7%  |

|   |                          |                         |                      |
|---|--------------------------|-------------------------|----------------------|
| (Mege erősített <sup>3</sup> ) [95% CI]<br>Részleges  | (43%) [38,6–47,2]<br>12% | (16%) [11,3–21,0]<br>7% | (2%) [0,6–4,4]<br>8% |
| <b><sup>1</sup> Hematológiai válasz kritériumai (mindegyik mege erősítve ≥ 4 hét múlva):</b>  |                          |                         |                      |
| CHR: 0110 vizsgálatban [fvs < 10 x 10 <sup>9</sup> /l, thrombocytaszám < 450 x 10 <sup>9</sup> /l, myelocyt + metamyelocyt < 5% a vérben, nincs blast és promyelocyt a vérben, basophil < 20%, nincs extramedullaris involvatio], a 0102 és 0109 vizsgálatokban: [ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l, thrombocytaszám ≥ 100 x 10 <sup>9</sup> /l, nincs blast a vérben, a csontvelőben a blast < 5% és nincs extramedullaris betegség]. |                          |                         |                      |
| NEL ugyanazon kritériumok, mint a CHR-ben, de ANC ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l, és a thrombocytaszám ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /l (csak a 0102 és 0109 vizsgálatokban)   |                          |                         |                      |
| RTC < 15% blast, ill. < 30% blast + promyelocyt a csontvelőben és a perifériás vérben, < 20% basophil a perifériás vérben, nincs extramedullaris betegség másutt, mint a lépben és a májban (csak a 0102 és 0109 vizsgálatokban).   |                          |                         |                      |
| BM = csontvelő, PB = perifériás vér   |                          |                         |                      |
| <b><sup>2</sup> Cytogenetikai válasz kritériumai:</b>   |                          |                         |                      |
| A nagyfokú cytogenetikai válasz a komplett és részleges választ együttesen jelenti: komplett: 0% Ph+ metafázis, részleges: 1–35%)   |                          |                         |                      |
| <sup>3</sup> Komplette cytogenetikai válasz: legalább egy hónappal az első csontvelővizsgálat után végzett második csontvelő cytogenetikai vizsgálat mege erősíti a komplett cytogenetikai választ.   |                          |                         |                      |

*Gyermekek:* összesen 26, 18 év alatti krónikus fázisú (n = 11) vagy blasztos krízisben lévő CML-es vagy Ph+ akut leukaemiás (n = 15) gyermekkorú beteget vontak be a dózis-eszkalációs fázis I. vizsgálatba. Erősen előkezelt betegek voltak, 46%-uk átesett már csontvelő-transzplantáción, illetve 73%-uk előzetesen kombinált kemoterápiát kapott. A betegek imatinib-dózisa 260 mg/m<sup>2</sup>/nap (n = 5), 340 mg/m<sup>2</sup>/nap (n = 9), 440 mg/m<sup>2</sup>/nap (n = 7), ill. 570 mg/m<sup>2</sup>/nap (n = 5) volt. A krónikus fázisú CML betegek közül 9-nek a cytogenetikai adatai rendelkezésre állnak: közülük 4 (44%) ért el komplett, és 3 (33%) részleges cytogenetikai választ; ez 77% MCyR-nek felel meg.

Összesen 51 újonnan diagnosztizált és kezeletlen krónikus fázisú CML-es gyermekgyógyászati beteget vontak be egy nyílt, multicentrikus, egy vizsgálati karos, fázis II vizsgálatba. Az imatinib dózisa 340 mg/m<sup>2</sup>/nap volt, dózislimitáló toxicitás hiányában a kezelést nem szakították meg. Az imatinib-kezelés gyors választ indukál az újonnan diagnosztizált gyermekgyógyászati CML-es betegekben, és 8 hetes kezelés után a CHR 78%. A CHR magas arányához 65%-os komplett cytogenetikai válasz (CCyR) társul, ami hasonló a felnőttekben látott eredményekhez. Ezenkívül 16%-ban figyeltek meg részleges cytogenetikai választ (PCyR); ez 81% MCyR-nek felel meg. A CCyR-t elérő betegek többségében a 3. és a 10. hónap között alakult ki a CCyR, és a válaszig eltelt idő mediánértéke a Kaplan-Meier becslés szerint 5,6 hónap.

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

#### Klinikai vizsgálatok Ph+ ALL-ben

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

bár a teljes molekuláris választ mutató és minimális reziduális betegségben szenvedő betegeknel jobb kimenetet láttak mind a remisszió időtartama ( $p = 0,01$ ), mind a betegségmentes túlélés ( $p = 0,02$ ) terén.

211 újonnan diagnosztizált Ph+ ALL-es betegből álló mintán végzett négy, nem kontrollált klinikai vizsgálat (AAU02, ADE04, AJP01 és AUS01) eredményei összhangban vannak a fent ismertetett eredményekkel. Az imatinib indukciós kemoterápiával (lásd 3. táblázat) kombinációban adva 93%-os komplett hematológiai válaszarányt (a 158 értékelhető betegből 147) és 90%-os nagyfokú cytogenetikai válaszarányt (a 21 értékelhető betegből 19) eredményezett. A komplett molekuláris válaszarány 48% volt (a 102 értékelhető betegből 49). Két vizsgálatban (AJP01 és AUS01) a betegségmentes túlélés (DFS) és a teljes túlélés (OS) folyamatosan meghaladta az 1 évet, és jobb volt a történeti kontrollhoz (DFS  $p < 0,001$ ; OS  $p < 0,0001$ ) viszonyítva.

#### 4. táblázat Kemoterápiás kezelési protokollok, amelyeket az imatinibbel kombinációban alkalmaztak

| <b>ADE10 vizsgálat</b>                          |  |
|---|--|
| Előfázis  | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> per os az 1-5. napon;<br>CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. a 3., 4., 5. napon;<br>MTX 12 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon  |
| Remisszió indukció                              | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> per os a 6-7. és 13-16. napon;<br>VCR 1 mg i.v. a 7. és 14. napon;<br>IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0,5 órás), a 7., 8., 14. és 15. napon;<br>CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 órás) az 1. napon;<br>Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. a 22-25. és 29-32. napon   |
| Konzolidációs terápia I, III, V                 | MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 órás) az 1. és 15. napon;<br>6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> per os az 1-20. napon  |
| Konzolidációs terápia II, IV                    | Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 órás, az 1-5. napon);<br>VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 órás) az 1-5. napon  |
| <b>AAU02 vizsgálat</b>                          |  |
| Indukciós terápia ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)     | Daunorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> i.v. az 1-3. és 15-16. napon;<br>VCR 2 mg teljes adag i.v. az 1., 8., 15. és 22. napon;<br>CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v. az 1. és 8. napon;<br>prednizon 60 mg/m <sup>2</sup> per os az 1-7. és 15-21. napon;<br>IDA 9 mg/m <sup>2</sup> per os az 1-28. napon;<br>MTX 15 mg intrathecalis alkalmazás az 1., 8., 15. és 22. napon;<br>Ara-C 40 mg intrathecalis alkalmazás az 1., 8., 15. és 22. napon;<br>Metilprednizolon 40 mg intrathecalis alkalmazás az 1., 8., 15. és 22. napon |
| Konzolidációs terápia ( <i>de novo</i> Ph+ ALL) | Ara-C 1000 mg/m <sup>2</sup> /12 óra i.v.(3 órás) az 1-4. napon;<br>Mitoxantron 10 mg/m <sup>2</sup> i.v.a 3-5. napon;<br>MTX 15 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon;<br>Metilprednizolon 40 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon   |
| <b>ADE04 vizsgálat</b>                          |  |
| Előfázis  | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> per os az 1-5. napon;<br>CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. a 3-5. napon;<br>MTX 15 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon  |
| Indukciós terápia I                             | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> per os az 1-5. napon;<br>VCR 2 mg i.v. a 6., 13. és 20. napon;<br>Daunorubicin 45 mg/m <sup>2</sup> i.v. a 6-7. és 13-14. napon   |

|  |  |
|--|--|
| Indukciós terápia II   | CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 órás) a 26. és 46. napon;<br>Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 órás) a 28-31., 35-38. és 42-45. napon;<br>6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> per os a 26-46. napon   |
| Konzolidációs terápia  | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> per os az 1-5. napon;<br>Vindezin 3 mg/m <sup>2</sup> i.v. az 1. napon;<br>MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 órás) az 1. napon;<br>Etopozid 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 órás) a 4-5. napon;<br>Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 órás, 12 óránként) az 5. napon   |
| <b>AJP01 vizsgálat</b>   |  |
| Indukciós terápia  | CP 1,2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 órás) az 1. napon;<br>Daunorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 órás) az 1-3. napon;<br>Vinkrisztin 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v. az 1., 8., 15. és 21. napon;<br>Prednizolon 60 mg/m <sup>2</sup> /nap per os  |
| Konzolidációs terápia  | Váltó kemoterápiás kezelés: nagy dózisu kemoterápiás kezelés - MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 órás) az 1. napon és Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (12 óránként a) a 2-3. napon, 4 cikluson keresztül   |
| Fenntartó kezelés  | VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v. az 1. napon;<br>Prednizolon 60 mg/m <sup>2</sup> per os az 1-5. napon  |
| <b>AUS01 vizsgálat</b>   |  |
| Indukciós-konzolidációs terápia  | Hyper-CVAD kezelés: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 órás, 12 óránként) az 1-3. napon;<br>Vinkrisztin 2 mg i.v. a 4. és 11. napon;<br>Doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 órás) a 4. napon;<br>DEX 40 mg/nap az 1-4. és 11-14. napon, váltva az alábbi kezeléssel:<br>MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 órás) az 1. napon, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 órás, 12 óránként) a 2-3. napon (összesen 8 kezelés) |
| Fenntartó kezelés  | VCR 2 mg i.v. havonta 13 hónapon keresztül;<br>Prednizolon 200 mg per os, havonta 5 napig 13 hónapon keresztül   |
| Minden kezelési protokoll tartalmaz szteroidot, központi idegrendszeri hatások profilaxisa céljából.   |  |
| Ara-C: citozin-arabinozid; CP: ciklofoszfamid; DEX: dexametazon; MTX: metotrexát; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: tenipozid; VCR: vinkrisztin; IDA: idarubicin; i.v.: intravénás alkalmazás |  |

*Gyermekgyógyászati betegek:* Az I2301, nyílt elrendezésű, multicentrikus, szekvenciális kohorszú, nem randomizált, Fázis III vizsgálatba összesen 93, Ph+ALL gyermekgyógyászati, serdülő és fiatal felnőtt beteget vontak be (1 éves kortól 22 éves korig), és kezelték imatinib-kel (340 mg/m<sup>2</sup>/nap), az indukciós kezelés után intenzív kemoterápiával kombinálva. A imatinib-et intermittálva adták az 1-5. kohorszokban, kohorszról-kohorszra növekvő időtartamban, és a imatinib-et korábban kezdve. Az 1. kohorsz kapta a legalacsonyabb és az 5. kohorsz kapta a legmagasabb imatinib intenzitást (az első kemoterápiás ciklusok alatt a leghosszabb a napokban mért időtartam, a imatinib folyamatos, naponkénti adagolásával). A imatinib folyamatos, naponkénti expozíciója a terápiás ciklus korai időszakában, kemoterápiával kombinálva az 5. kohorsz betegeinél (n = 50) javította a 4 éves, eseménymentes túlélést (EFS), azokhoz a hisztorikus kontrollokhoz képest (n = 120), akik imatinib nélkül kaptak standard kemoterápiát (sorrendben 69,6% vs. 31,6%). A becsült 4 éves teljes túlélés az 5. kohorsz betegeinél 83,6% volt, a hisztorikus kontrolloknál észlelt 44,8%-hoz képest. Az 5. kohorsz 50 betege közül 20 (40%) esett át haemopoeticus őssejt transzplantáción.

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

|                        |   |
|------------------------|---|
| 1. konzolidációs blokk | VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 1-5. nap |
|------------------------|---|

|  |   |
|--|---|
| (3 hét)  | Ifoszfamid (1,8 g/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 1-5. nap<br>MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /dózis 3 óránként, 8 dózis/nap, iv.): 1-5. nap<br>G-CSF (5 µg/kg, sc.): 6-15. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után<br>i.t. metotrexát (életkorra korrigált): CSAK az 1. nap<br>Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 8., 15. nap   |
| 2. konszolidációs blokk<br>(3 hét)                     | Metotrexát (5 g/m <sup>2</sup> 24 óra alatt, iv.): 1. nap<br>Leukovorin (75 mg/m <sup>2</sup> a 36. órában, iv.; 15 mg/m <sup>2</sup> iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2. és 3. nap<br>Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. nap<br>ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> /dózis 12 óránként x 4, iv.): 2. és 3. nap<br>G-CSF (5 µg/kg, sc.): 4-13. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után  |
| 1. reindukciós blokk<br>(3 hét)                        | VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 1., 8. és 15. nap<br>DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /nap bólus, iv.): 1. és 2. nap<br>CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap<br>PEG-ASP (2500 NE/m <sup>2</sup> , i.m.): 4. nap<br>G-CSF (5 µg/kg, sc.): 5-14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után<br>Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 15. nap<br>DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /nap, p.o.): 1-7. és 15-21. nap  |
| 1. intenzifikációs blokk<br>(9 hét)                    | Metotrexát (5 g/m <sup>2</sup> 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap<br>Leukovorin (75 mg/m <sup>2</sup> a 36. órában, iv.; 15 mg/m <sup>2</sup> iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2., 3., 16. és 17. nap<br>Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 22. nap<br>VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 22-26. nap<br>CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 22-26. nap<br>MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 22-26. nap<br>G-CSF (5 µg/kg, sc.): 27-36. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után<br>ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , 12 óránként, iv.): 43. 44. nap<br>L-ASP (6000 NE/m <sup>2</sup> , i.m.): 44. nap  |
| 2. reindukciós blokk<br>(3 hét)                        | VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 1., 8. és 15. nap<br>DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /nap bólus, iv.): 1. és 2. nap<br>CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap<br>PEG-ASP (2500 NE/m <sup>2</sup> , i.m.): 4. nap<br>G-CSF (5 µg/kg, sc.): 5-14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után<br>Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 15. nap<br>DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /nap, p.o.): 1-7. és 15-21. nap  |
| 2. intenzifikációs blokk<br>(9 hét)                    | Metotrexát (5 g/m <sup>2</sup> 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap<br>Leukovorin (75 mg/m <sup>2</sup> a 36. órában, iv.; 15 mg/m <sup>2</sup> iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2., 3., 16. és 17. nap<br>Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 22. nap<br>VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 22-26. nap<br>CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 22-26. nap<br>MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 22-26. nap<br>G-CSF (5 µg/kg, sc.): 27-36. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után<br>ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , 12 óránként, iv.): 43., 44. nap<br>L-ASP (6000 NE/m <sup>2</sup> , i.m.): 44. nap |
| Fenntartó kezelés<br>(8 hetes ciklusok)<br>1–4. Ciklus | MTX (5 g/m <sup>2</sup> 24 óra alatt, iv.): 1. nap<br>Leukovorin (75 mg/m <sup>2</sup> a 36. órában, iv.; 15 mg/m <sup>2</sup> iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2. és 3. nap<br>Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1., 29. nap<br>VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> , iv.): 1., 29. nap  |

|   |   |
|---|---|
|   | DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap<br>6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /nap, p.o.): 8-28. nap<br>Metotrexát (20 mg/m <sup>2</sup> /hét, p.o.): 8., 15., 22. nap<br>VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> , iv.): 29-33. nap<br>CPM (300 mg/m <sup>2</sup> , iv.): 29-33. nap<br>MESNA iv., 29-33. nap<br>G-CSF (5 µg/kg, sc.): 34-43. nap  |
| Fenntartó kezelés<br>(8 hetes ciklusok)<br>5. ciklus    | Koponya irradiáció (csak az 5. blokkban)<br>12 Gy 8 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS1 és CNS2 stádiumban van<br>18 Gy 10 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS3 stádiumban van<br>VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 1., 29. nap<br>DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap<br>6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /nap, p.o.): 11-56. nap (Az 5. ciklus 1. napján kezdődő koponya irradiáció 6-10. napja alatt a 6-MP adását abba kell hagyni. A 6-MP-t a koponya irradiáció befejezése utáni 1. nap kell elkezdeni.)<br>Metotrexát (20 mg/m <sup>2</sup> /hét, p.o.): 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap |
| Fenntartó kezelés<br>(8 hetes ciklusok)<br>6-12. ciklus | VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 1., 29. nap<br>DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap<br>6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /nap, p.o.): 1-56. nap<br>Metotrexát (20 mg/m <sup>2</sup> /hét, p.o.): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap   |

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

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

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

#### Klinikai vizsgálatok MDS/MPD-ben

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

Azért, hogy hosszú távú biztonságossági és hatásossági adatokat gyűjtsenek a PDGFR-β génátrendeződéssel társuló myeloproliferatív daganatokban szenvedő olyan betegektől, akiket imatinib



-kel kezeltek, egy obszervációs regisztert (L2401-vizsgálat) hoztak létre. Az ebbe a regiszterbe bevont 23 beteg 264 mg-os medián napi dózisban kapott imatinib-et (szélső értékek: 100-400 mg), 7,2 éves medián időtartamban (szélső értékek: 0,1 - 12,7 év). A regiszter obszervációs jellegéből adódóan a 23 bevont betegből a hematológiai vizsgálati adatok 22 betegnél, a citogenetikai vizsgálati eredmények 9 betegnél, a molekuláris vizsgálati adatok 17 betegnél álltak rendelkezésre. Konzervatívan feltételezve, hogy azok a betegek, akiknél az adatok hiányoztak, non-reszponderek voltak, komplett hematológiai választ 20/23 (87%) betegnél, komplett cytogenetikai választ 9/23 (39,1%) betegnél, és molekuláris választ 11/23 (47,8%) betegnél figyeltek meg. Amikor a válaszadási arányt olyan betegeknek számították, akiknél legalább egy valós vizsgálati adat volt, a CHR, CCyR és MR válaszadási arány sorrendben 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) és 11/17 (64,7%) volt.

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

MDS/MPD-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkel nincsenek kontrollós vizsgálatok. Négy publikációban öt (5), PDGFR-rel társult, MDS/MPD-ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. Ezen betegek életkora 3 hónap és 4 év közé esett, és az imatinibet napi 50 mg-os dózisban vagy napi 92,5-340 mg/m<sup>2</sup> közötti dózisokban kapták. Minden beteg teljes hematológiai választ, cytogenetikai választ és/vagy klinikai választ ért el.

#### Klinikai vizsgálatok HES/CEL-ben

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

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

### Klinikai vizsgálatok DFSP-ben

Egy nyílt, fázis II. multicentrikus klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) többek között 12 DFSP-ben szenvedő beteget kezeltek napi 800 mg imatinibbel. A DFSP-s betegek életkora 23 és 75 év között volt; a DFSP metasztatikus, az induláskor reszekciós műtétet követően lokálisan recidiváló volt, és a vizsgálatba történő bevonáskor további reszekciós műtétre nem tekintették őket alkalmasnak. A 12 bevont betegből 9 adott választ: 1 beteg teljes választ, 8 beteg részleges választ. A részleges választ adók közül 3 beteg a későbbiekben műtėti beavatkozást követően vált betegségmentessé. A B2225 vizsgálatban a kezelés időtartamának mediánértéke 6,2 hónap volt (a maximum időtartam 24,3 hónap volt). További 6, imatinibbel kezelt DFSP-s betegről (életkor: 18 hónap–49 év) számoltak be 5 publikált esettanulmányban. A szakirodalomban szereplő felnőtt betegek imatinibadagja napi 400 mg (4 eset) vagy 800 mg (1 eset) volt. A gyermekgyógyászati beteg adagja 400 mg/m<sup>2</sup>/nap volt, melyet később 520 mg/m<sup>2</sup>/nap-ra emeltek. Az 5 reagáló betegből 3 teljes választ, 2 részleges választ adott. A szakirodalomban közölt esetekben a kezelés időtartamának mediánértéke 4 hét és több mint 20 hónap között volt. A t(17:22)[(q22;q13)] transzlokáció vagy ennek génproduktuma kimutatható volt az imatinibkezelésre reagáló összes betegben.

DFSP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkel nincsenek kontrollós vizsgálatok. Három publikációban öt (5), DFSP-ben és PDGFR-ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. Ezen betegek életkora újszülött kor és 14 év közé esett, és az imatinibet napi 50 mg-os dózisban vagy napi 400-520 mg/m<sup>2</sup> közötti dózisokban kapták. Minden beteg parciális és/vagy teljes remissziót ért el.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Az imatinib farmakokinetikai tulajdonságai

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

### Felszívódás

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

### Eloszlás

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

### Biotranszformáció

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

Az imatinib és az N-demetil metabolit együttesen képezi a keringő radioaktivitás (AUC<sub>0-48h</sub>) körülbelül 65%-át. A többi kis számú metabolit tette ki a további keringő radioaktivitást.

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

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

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

### Elimináció

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

### Plazma farmakokinetika

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

### Populációs farmakokinetika

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

### Farmakokinetika gyermekekben

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

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

### Meggyengült szervműködés

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

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

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

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

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

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

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

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

Fertilitási vizsgálatban hímpatkányokban a párosodást megelőző 70 napban alkalmazott 60 mg/ttkg dózis alkalmazásakor, ami körülbelül megfelel a testfelületre számított 800 mg/nap maximális klinikai dózishoz, a testicularis és epididymalis tömeg, valamint a mozgó spermiumok arányának csökkenését észlelték. Mindez  $\leq 20$  mg/ttkg alkalmazott dózisban nem volt megfigyelhető. Kutyákban, ha az orális dózis  $\geq 30$  mg/ttkg, a spermatogenesis csekélytől mérsékelt fokig terjedő csökkenését figyelték meg. Amikor nőstény patkányokat kezelték a párosodást megelőző 14 napban és a 6. gestatio napig, az adott kezelés nem volt hatással a párosodásra, és a vemhessé vált patkányok számára. Nőstény patkányokban 60 mg/ttkg dózis szignifikáns mértékben fokozta a postimplantációs spontán abortus előfordulását, és csökkentette az élő foetusok számát, mely  $\leq 20$  mg/ttkg esetén nem észlelhető.

Egy, a patkányokban végzett orális pre-, ill. postnatalis fejlődési vizsgálatban vörös hüvelyi folyás mutatkozott a 14. vagy a 15. gestatio napon a 45 mg/ttkg/nap adagot kapó csoportban. Ugyanezen adagon a halvaszületési arány és az első négy napban bekövetkező magzati halálozási arány megnövekedett. Az F<sub>1</sub> utódok esetében – ugyanezen adag mellett – kisebb volt az átlagos testtömeg a születéstől elhullásukig, és a praeputialis elkülönítést szükségessé tevő alomszám némileg csökkent. Bár az F<sub>1</sub> utódok fertilitása nem csökkent, a 45 mg/kg nap adag mellett nagyobb számú volt az intrauterin felszívódás, és kisebb számú az életképes foetusok száma. Az anyaállatra és az F<sub>1</sub> generációra a „nem észlelhető hatás szint” (NOEL - no observed effect level) értéke 15 mg/ttkg/nap volt, ami a 800 mg maximális humán adag negyedének felel meg.

Patkányokban az organogenezis ideje alatt alkalmazott  $\geq 100$  mg/ttkg (ami körülbelül megfelel a testfelületre számított 800 mg/nap maximális humán klinikai dózishoz) imatinib adag teratogénnek bizonyult. A teratogén hatások közé tartozott az exencephalia vagy encephalocele, a frontalis csontok

hiánya/hiányos kifejlődése és a parietalis csontok hiánya. Ezek a hatások nem voltak észlelhetők  $\leq 30$  mg/ttkg adagokban.

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

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

Praeputium- és clitoris-mirigy papillomák/carcinomák kialakulását 30 mg/kg/nap dózistól kezdődően észlelték, amely megfelel a 400 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 0,5-szörösének, vagy a 800 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 0,3-szörösének, illetve gyermekekben a  $340 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$  expozíció (AUC-n alapuló) 0,4-szörösének. A nem észlelhető hatásszint (NOEL) 15 mg/kg/nap volt. Vese adenomát/carcinomát, húgyhólyag- és húgycső papillomát, vékonybél adenocarcinomát, mellékpajzsmirigy adenomát, jó- és rosszindulatú medulláris mellékvese adenomát, valamint nem mirigyés gyomor papillomát/carcinomát 60 mg/kg/nap dózisonál figyeltek meg, amely megfelel a 400 vagy 800 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 1,7- vagy 1-szörösének, illetve gyermekekben a  $340 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$  expozíció (AUC-n alapuló) 1,2-szörösének. A nem észlelhető hatásszint (NOEL) 30 mg/kg/nap volt.

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

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

Az imatinib hatóanyag környezeti kockázatot jelent az üledékben élő élőlényekre.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

Hipromellóz 6 cps (E464)

Mikrokristályos cellulóz pH 102

Kroszpovidon

Vízmentes koloid szilícium-dioxid

Magnézium-sztearát

#### Tablettabevonat

Hipromellóz 6 cps (E464)

Talkum (E553b)

Polietilén-glikol

Sárga vas-oxid (E172)

Vörös vas-oxid (E172)

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

PVC/PVdC/Alu buborécsomagolásban:  
24 hónap

Alu/Alu buborécsomagolásban:  
2 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

PVC/PVdC/Alu buborécsomagolásban:  
Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Alu/Alu buborécsomagolásban:  
Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

PVC/PVdC/Alu vagy Alu/Alu buborécsomagolás.

Csomagolási egységenként 20, 60, 120 vagy 180 filmtablettát tartalmaz.

Továbbá az Imatinib Accord 100 mg tablettá adagonként perforált PVC/PVdC/Alu buborécsomagolásban 30×1, 60×1, 90×1, 120×1 vagy 180×1 filmtablettát tartalmazó kiszerelésben is forgalomba kerül.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
Nagy-Britannia

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/845/001-004  
EU/1/13/845/005-008  
EU/1/13/845/015-019

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

01-07-2013

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Accord 400 mg filmtabletta

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

400 mg imatinib (imatinib-mezilát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta

Imatinib Accord 400 mg filmtabletta:

Barnás narancssárga színű, ovális, mindkét oldalán domború filmtabletta az egyik oldalán a törővonal mellett kétoldalt az „IM” és a „T2” mélynyomásos feliratokkal ellátva, a másik oldalán pedig felirat nélkül.

A jelölővonal nem a tablettá eltörésére szolgál.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Imatinib Accord terápiás javallatai:

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

Az imatinib hatásosságát csontvelő-transzplantáció kimenetelére nem igazolták.

Felnőtt és gyermekgyógyászati betegekben az imatinib hatékonyságát CML-ben a teljes hematológiai és cytogenetikai válaszarány és a progressziómentes túlélés, Ph+ ALL-ben és MDS/MPD-ben a hematológiai és cytogenetikai válaszarány, HES/CEL-ben a hematológiai válaszarány, nem rezekábilis és/vagy metasztatikus DFSP-ben szenvedő felnőttekben az objektív válaszarány határozza meg. PDGFR génátrendeződéssel társuló MDS/MPD-ben szenvedő betegek imatinib-kezelésére vonatkozóan nagyon korlátozott számú tapasztalat áll rendelkezésre (lásd 5.1 pont). Az újonnan diagnosztizált, krónikus fázisú CML kivételével nincsenek olyan kontrollált vizsgálatok, amelyek klinikai előnyt, vagy meghosszabbodott túlélést igazolnának e betegségek bármelyikében.



## 4.2 Adagolás és alkalmazás

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

### Adagolás CML-es felnőttek számára

A krónikus fázisban levő CML-es felnőtt betegeknek az Imatinib Accord ajánlott adagja 400 mg/nap. A CML krónikus fázisa az alábbi kritériumok egyidejű előfordulásakor áll fenn: blastsejtek előfordulása < 15% a vérben és a csontvelőben, basophil sejtek előfordulása a perifériás vérképben < 20%, thrombocytaszám: > 100 x 10<sup>9</sup>/l.

Akcelerált fázisban levő felnőtt betegeknek az Imatinib Accord ajánlott adagja 600 mg/nap. Akcelerált fázisról beszélünk az alábbi kritériumok bármelyikének fennállásakor: blastsejtek előfordulása a vérben vagy a csontvelőben ≥ 15%, de < 30%, blastsejtek és promyelocyták együttes előfordulása a vérben vagy a csontvelőben ≥ 30% (feltéve, hogy a blastsejtek száma < 30%), a basophil sejtek előfordulása a perifériás vérképben ≥ 20%, thrombocytaszám < 100 x 10<sup>9</sup>/l a terápiától függetlenül.

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

A kezelés időtartama: klinikai vizsgálatokban az imatinib-kezelést a betegség progressziójáig folytatták. A teljes cytogenetikai válasz elérése után történő kezeléskéllítés hatását nem tanulmányozták.

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

### Adagolás CML-es gyermekek számára

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

A napi adag 340 mg/m<sup>2</sup>-ről 570 mg/m<sup>2</sup>-ra (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg-ot) emelhető, ha nincs súlyos mellékhatás, ill. súlyos – nem a leukaemiával összefüggő – neutropenia vagy thrombocytopenia az alábbi esetekben: betegség-progresszió (bármikor); legalább 3 hónapos kezelés után sincs megfelelő hematológiai válasz; 12 hónapos kezelés után sincs cytogenetikai válasz; vagy a korábban elért hematológiai és/vagy cytogenetikai válasz megszűnése. Dózisemeléskor a betegek szoros monitorozása szükséges, mivel magasabb dózisokban a mellékhatások előfordulásának kockázata fokozódik.

### Adagolás Ph+ALL- es felnőtt betegek számára

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

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

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

#### Adagolás Ph+ALL-es gyermekek számára

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

#### Adagolás MDS/MPD-ben

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

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

#### Adagolás HES/CEL-ben

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

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

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

#### Adagolás a DFSP-ben

DFSP-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére az Imatinib Accord ajánlott napi adagja 800 mg.

#### Dózisváltoztatás mellékhatások esetén

##### *Nem-hematológiai mellékhatások*

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

Ha a bilirubinszint növekedése meghaladja a helyi normál érték felső határának (IULN) háromszorosát, vagy a máj transzaminázok esetében az IULN ötszörösét, az imatinib-kezelést fel kell függeszteni addig, amíg a bilirubinszint lecsökken az IULN kevesebb mint 1,5-szeresére és a transzamináz érték az IULN kevesebb mint 2,5-szeresére. Az imatinib-terápia ekkor csökkentett napi dózissal folytatható. Felnőttek esetében a dózis 400 mg-ról 300 mg-ra, 600 mg-ról 400 mg-ra vagy 800 mg-ról 600 mg-ra, gyermekeknél pedig  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ -ről  $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ -re csökkentendő.

##### *Hematológiai mellékhatások*

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

Dózismódosítás neutropenia és thrombocytopenia esetén:

|  |   |   |
|--|---|---|
| HES/CEL (kezdő adag 100 mg)  | ANC $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$<br>és/vagy<br>thrombocytaszám<br>$< 50 \times 10^9/\text{l}$ | 1. Állítsa le az Imatinib Accord-kezelést, amíg az ANC $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ és a thrombocytaszám $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$ .<br>2. Kezdje újra az Imatinib Accord-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal. |
| CML krónikus fázis,<br>MDS/MPD (kezdő adag 400 mg)<br>HES/CEL (400 mg-os adag) | ANC $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$<br>és/vagy<br>thrombocytaszám<br>$< 50 \times 10^9/\text{l}$ | 1. Állítsa le az Imatinib Accord-kezelést, amíg az ANC $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ és a thrombocytaszám $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$ .<br>2. Kezdje újra az Imatinib Accord-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal. |

|  |   |   |
|--|---|---|
|  |   | 3. Ha az ANC ismét $< 1,0 \times 10^9/l$ , és/vagy a thrombocytaszám ismét $< 50 \times 10^9/l$ , az 1. pont szerint járjon el, majd az Imatinib Accord-kezelést 300 mg-ra csökkentett adaggal kezdje újra.   |
| Gyermekkori CML krónikus fázis (340 mg/m <sup>2</sup> adagban)                             | ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám $< 50 \times 10^9/l$              | 1. Állítsa le az Imatinib Accord-kezelést, amíg az ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ és a thrombocytaszám $\geq 75 \times 10^9/l$ .<br>2. Kezdje újra az Imatinib Accord-kezelést a korábban (azaz a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal.<br>3. Ha az ANC ismét $< 1,0 \times 10^9/l$ és/vagy a thrombocytaszám $< 50 \times 10^9/l$ , az 1. pont szerint járjon el, majd az Imatinib Accord-kezelést 260 mg/m <sup>2</sup> -ra csökkentett adaggal kezdje újra.   |
| CML akcelerált fázis és blasztos krízis és Ph+ ALL (kezdő adag: 600 mg)                    | <sup>a</sup> ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám $< 10 \times 10^9/l$ | 1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopeniát nem a leukaemia okozza-e (csontvelő aspiratio vagy biopsia).<br>2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse az Imatinib Accord adagját 400 mg-ra.<br>3. Ha a cytopenia 2 héten át tart, csökkentse tovább az adagot 300 mg-ra.<br>4. Ha a cytopenia 4 héten át tart és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le az Imatinib Accord-kezelést, amíg az ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ és a thrombocytaszám $\geq 20 \times 10^9/l$ lesz, majd kezdje újra a kezelést 300 mg-mal.                                       |
| Gyermekkori CML akcelerált fázis és blasztos krízis (kezdő adag: 340 mg/m <sup>2</sup> )   | <sup>a</sup> ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám $< 10 \times 10^9/l$ | 1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopeniát nem a leukaemia okozza-e (csontvelő aspiratio vagy biopsia).<br>2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse az Imatinib Accord adagját 260 mg/m <sup>2</sup> -re.<br>3. Ha a cytopenia 2 héten át tart, csökkentse tovább 200 mg/m <sup>2</sup> -re.<br>4. Ha a cytopenia 4 héten át tart és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le az Imatinib Accord-kezelést, amíg az ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ és a thrombocytaszám $\geq 20 \times 10^9/l$ lesz, majd kezdje újra a kezelést 200 mg/m <sup>2</sup> -rel. |
| DFSP (800 mg-os adagban)   | ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ és/vagy thrombocytaszám $< 50 \times 10^9/l$              | 1. Állítsa le az Imatinib Accord-kezelést, amíg az ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ és a thrombocytaszám $\geq 75 \times 10^9/l$ .<br>2. Kezdje újra az Imatinib Accord-kezelést 600 mg-os adaggal.<br>3. Ha az ANC ismét $< 1,0 \times 10^9/l$ , és/vagy a thrombocytaszám ismét $< 50 \times 10^9/l$ , az 1. pont szerint járjon el, majd az Imatinib Accord-kezelést 400 mg-ra csökkentett adaggal kezdje újra.  |
| ANC = abszolút neutrofilszám<br><sup>a</sup> legalább egy hónapos kezelés után jelentkezik |   |   |

## Speciális populációk

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

A májfunkció károsodás osztályozása:

| Májfunkció károsodás | Májfunkciós vizsgálatok   |
|----------------------|---|
| Enyhe                | Összbilirubin: = 1,5 ULN<br>GOT: > ULN (lehet normális vagy < ULN, ha az összbilirubin > ULN) |
| Mérsékelt            | Összbilirubin: > 1,5–3,0 ULN<br>GOT: bármennyi  |
| Súlyos               | Összbilirubin: > 3–10 ULN<br>GOT: bármennyi   |

ULN = az adott intézményben alkalmazott normál tartomány felső határa

GOT = glutaminsav-oxálcetsav transzamináz

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

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

**Gyermekkori alkalmazás:** 2 éves kor alatti, CML-ben szenvedő gyermekek és 1 éves kor alatti Ph+ALL-ben szenvedő gyermekek esetében nincs tapasztalat (lásd 5.1 pont). MDS/MPD-ben, DFSP-ben, illetve HES/CEL-ben szenvedő gyermekek esetében pedig nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

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

## Az alkalmazás módja

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

Ha a beteg nem tudja a filmtablettákat lenyelni, a tabletták feloldhatók egy pohárnyi ásványvízben vagy almalében. A szükséges mennyiségű tablettát megfelelő térfogatú italba kell tenni (100 mg-os tablettához hozzávetőlegesen 50 ml, 400 mg-os tablettához körülbelül 200 ml szükséges) és kanállal elkeverni. A szuszpenziót a tabletták vagy tabletták szétesése után azonnal fel kell használni.

### **4.3 Ellenjavallatok**

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

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Amikor imatinibet egyéb gyógyszerkészítményekkel adják egyidejűleg, számolni kell a gyógyszerkölcsonhatások kialakulásának lehetőségével. Elővigyázatosság szükséges, ha az imatinibet proteáz-inhibitorokkal, azol gombaellenes szerekkel, egyes makrolidokkal (lásd 4.5 pont), szűk terápiás ablakú CYP3A4-szubsztráttal (pl. ciklosporin, pimozyd, takrolimusz, sziolimusz, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel, kinidin) vagy warfarinnal és egyéb kumarin-származékokkal együtt szedik (lásd 4.5 pont).

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

#### Hypothyreosis

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

#### Hepatotoxicitás

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

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

#### Folyadékretenció

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

#### Szívbetegségben szenvedő betegek

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

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

A PDGFR génátrendeződéssel társuló myelodysplasiás/myeloproliferatív kórképek magas eosinophil-számmal járhatnak. Ennek megfelelően HES/CEL, illetve MDS/MPD következtében kezelt betegekben magas eosinophil-szám esetén az imatinib-kezelés megkezdése előtt megfontolandó a kardiológiai kivizsgálás, echocardiográfia elvégzése és a szérum-troponinszint meghatározása. Amennyiben ezek bármelyike kóros, megfontolandó kardiológiai ellenőrző vizsgálatok elvégzése,

valamint profilaktikus szisztémás szteroid (1-2 mg/kg) 1-2 hétig tartó egyidejű alkalmazása az imatinib-kezelés megkezdésekor.

#### Gastrointestinalis vérzés

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

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

#### Tumor lízis szindróma

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

#### Hepatitis B reaktiváció

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

Az Imatinib Accord kezelés megkezdése előtt a betegeknél a HBV fertőzöttség kivizsgálására van szükség. A májbetegségek és a hepatitis B kezelés szakértőivel kell konzultálni a kezelés megkezdése előtt a pozitív hepatitis B szerológiájú betegeknél (beleértve az aktív betegséget is), valamint olyan betegek 9 esetében, akiknél a kezelés közben derül ki a HBV fertőzés. A Imatinib Accord kezelést igénylő HBV hordozókat szorosan ellenőrizni kell a kezelés közben, valamint a kezelés befejezését követően több hónapon keresztül, hogy nem alakulnak-e ki az aktív HBV fertőzés jelei és tünetei (lásd 4.8 pont).

#### Laboratóriumi vizsgálatok:

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

A májfunkciós tesztek (transzaminázok, bilirubin, alkalikus foszfatáz) rendszeresen ellenőrizendők az imatinib-kezelésben részesülő betegeknél.

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

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

## Gyermekek

Előfordultak az imatinibet kapó gyermekeknél és serdülőkor előtt állóknál a retardált növekedés kialakulásáról szóló esetiismertetések. A hosszútávú imatinib-kezelésnek a gyermekek növekedésére kifejtett késői hatásai ismeretlenek. Ezért az imatinib-kezelés alatt álló gyermekek növekedésének gondos ellenőrzése javasolt (lásd 4.8 pont).

## **4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók**

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

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

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

A CYP3A4 aktivitását indukáló anyagok (pl. dexametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbitál, foszfenitoin, primidon vagy a *Hypericum perforatum* [orbáncfű]) szignifikánsan csökkenthetik az imatinib expozíciót, potenciálisan növelve a terápiás elégtelenség lehetőségét. 600 mg-os, ismételt dózisu rifampicin előkezelést követő egyszeri 400 mg imatinib bevétel a  $C_{max}$ -, ill. az AUC<sub>0-∞</sub>-értékeiben legalább 54%, ill. 74%-os csökkenést okozott a rifampicin nélküli kezeléshez képest. Hasonló eredményeket figyeltek meg azoknál a malignus gliómában szenvedő, imatinibbel kezelt betegeknél, akik egyidejűleg enzimindukáló antiepileptikum (pl. karbamazepin, oxkarbazepin, fenitoin) kezelésben részesültek. Az imatinib plazma AUC-értéke 73%-kal csökkent az enzimindukáló antiepileptikumot nem szedő betegekhez képest. A rifampicin vagy más erős CYP3A4 induktor és az imatinib egyidejű adását el kell kerülni.

### **Hatóanyagok, melyek plazmakoncentrációját az imatinib megváltoztathatja**

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

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

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

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

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

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

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

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Fogamzóképes nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek azt kell javasolni, hogy hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt.

##### Terhesség

Az imatinib terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. Vannak a forgalomba hozatalt követő, a imatinib-et szedő nőkkel kapcsolatos, spontán abortuszról és fejlődési rendellenességekkel született csecsemőkről szóló beszámolók. Mindazonáltal, az állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont), és a magzatra gyakorolt potenciális veszély nem ismert. Az imatinib alkalmazása nem javallt terhesség alatt, kivéve, ha erre egyértelműen szükség van. Amennyiben terhesség során alkalmazzák, a beteggel tudatni kell a foetusra gyakorolt potenciális kockázatot.

##### Szoptatás

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

##### Termékenység

Nem klinikai vizsgálatokban a hím és nőstény patkányok termékenysége nem változott (lásd 5.3 pont). Imatinib Accord-ot kapó betegekkel, valamint annak a fertilitásra és a gametogenesisre gyakorolt hatásait értékelő vizsgálatokat nem végeztek. Az Imatinib Accord-kezelést kapó, a termékenységük miatt aggódó betegeknek beszélniük kell kezelőorvosukkal.

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

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

#### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

##### A biztonságossági profil összefoglalása

Az előrehaladott stádiumú rosszindulatú betegségben szenvedő betegeknek számos zavaró, orvosi kezelést igénylő problémája lehet, amelyek a mellékhatások ok-okozati összefüggéseinek



megállapítását megnehezítik, mivel a különböző tünetek az alapbetegségnek, a betegség progressiójának, illetve az egyidejűleg adott számos más gyógyszerkészítménynek is tulajdoníthatók.

CML-es betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban mellékhatások miatti gyógyszeresedés felfüggesztése történt az újonnan diagnosztizált betegek 2,4%-ában, a késői krónikus fázisban sikertelen interferon kezelést követően a betegek 4%-ában, akcelerált fázisban sikertelen interferon kezelést követően a betegek 4%-ában, és sikertelen inetrferon kezelést követően a blasztos krízisben szenvedő betegek 5%-ában. A GIST vizsgálatban a betegek 4%-ában kellett a gyógyszereszedést felfüggeszteni a mellékhatások miatt.

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

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

Az egyéb mellékhatások, mint a pleuralis folyadék, ascites, tüdőödéma és a gyors testtömeg-gyarapodás felszíni ödémával vagy anélkül, „folyadékretenciós szindróma” gyűjtőnévvel jellemezhető. Ezen mellékhatások általában az imatinib adásának időszakos felfüggesztésével és diuretikummal, valamint egyéb megfelelő szupportív ellátással kezelhetők. Mindazonáltal ezen mellékhatások némelyike súlyos, életet fenyegető is lehet. Több blasztos krízisben lévő beteg halt meg pleurális folyadékgyülem, pangásos szívelégtelenség és veseelégtelenség komplex klinikai képe kíséretben. Gyermekgyógyászati klinikai vizsgálatokból nem származnak speciális gyógyszerbiztonságossági megállapítások.

#### Mellékhatások táblázatos felsorolása

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

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

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

#### **1. táblázat A mellékhatások táblázatos összefoglalása**

| <b>Fertőző betegségek és parazitafertőzések</b> |   |
|---|---|
| <i>Nem gyakori:</i>                             | Herpes zoster, herpes simplex, nasopharyngitis, pneumonia <sup>1</sup> , sinusitis, cellulitis, felső légúti fertőzés, influenza, húgyúti fertőzés, gastroenteritis, sepsis |

|  |   |
|--|---|
| <i>Ritka:</i>  | Gombafertőzés   |
| <i>Nem ismert:</i>   | Hepatitis B reaktiváció*  |
| <b>Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)</b> |   |
| <i>Ritka:</i>  | Tumor lízis szindróma   |
| <i>Nem ismert:</i>   | Tumor vérzés/tumor necrosis*  |
| <b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>  |   |
| <i>Nem ismert:</i>   | Anaphylaxiás shock*   |
| <b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>                                   |   |
| <i>Nagyon gyakori:</i>   | Neutropenia, thrombocytopenia, anaemia  |
| <i>Gyakori:</i>  | Pancytopenia, febrilis neutropenia  |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Thrombocythaemia, lymphopenia, csontvelő depressio, eosinophilia, lymphadenopathia  |
| <i>Ritka:</i>  | Haemolyticus anaemia  |
| <b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>   |   |
| <i>Gyakori:</i>  | Anorexia  |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Hypokalaemia, étvágnövekedés, hypophosphataemia, étvágycsökkenés, dehydratio, köszvény, hyperuricaemia, hypercalcaemia, hyperglykaemia, hyponatraemia |
| <i>Ritka:</i>  | Hyperkalaemia, hypomagnesaemia  |
| <b>Pszichiátriai kórképek</b>  |   |
| <i>Gyakori:</i>  | Insomnia  |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Depresszió, csökkent libido, szorongás  |
| <i>Ritka:</i>  | Zavart állapot  |
| <b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>   |   |
| <i>Nagyon gyakori:</i>   | Fejfájás <sup>2</sup>   |
| <i>Gyakori:</i>  | Szédülés, paraesthesia, az érzés zavarai, hypaesthesia  |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Migrén, aluszékonyság, ájulás, peripheriás neuropathia, memóriazavar, ischias, nyugtalan láb szindróma, tremor, agyvérzés                             |
| <i>Ritka:</i>  | A koponyaúri nyomás fokozódása, convulsio, opticus neuritis   |
| <i>Nem ismert:</i>   | Cerebralis oedema*  |
| <b>Szembetegségek és szemészeti tünetek</b>  |   |
| <i>Gyakori:</i>  | Szemhéjödéma, könnyezés, kötőhártya-bevérzés, conjunctivitis, szemszárazság, homályos látás   |
| <i>Nem gyakori:</i>  | A szem irritációja, a szem fájdalma, orbitaödéma, sclera-bevérzés, retina-bevérzés, blepharitis, maculaödéma  |
| <i>Ritka:</i>  | Cataracta, glaucoma, papillaödéma   |
| <i>Nem ismert:</i>   | Üvegtesti vérzés*   |
| <b>A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei</b>                                |   |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Vertigo, tinnitus, halláscsökkenés  |
| <b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>   |   |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Palpitatio, tachycardia, pangásos szívelégtelenség <sup>3</sup> , tüdőödéma   |
| <i>Ritka:</i>  | Arrhythmia, pitvarfibrilláció, szívmegeállás, szívinfarktus, angina pectoris, pericardialis folyadékgyülem  |
| <i>Nem ismert:</i>   | Pericarditis*, szívtamponád*  |
| <b>Érbetegségek és tünetek<sup>4</sup></b>   |   |
| <i>Gyakori:</i>  | Kipirulás, vérzés   |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Hypertonia, haematoma, subduralis haematoma, végtaghidegség, hypotonia, Raynaud-jelenség  |
| <i>Nem ismert:</i>   | Thrombosis/embolia*   |
| <b>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</b>                           |   |
| <i>Gyakori:</i>  | Dyspnoe, orrvérzés, köhögés   |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Pleuralis folyadékgyülem <sup>5</sup> , pharyngolaryngealis fájdalom, pharyngitis   |
| <i>Ritka:</i>  | Pleuralis fájdalom, tüdőfibrosis, pulmonalis hypertonia, tüdővérzés   |
| <i>Nem ismert:</i>   | Akut légzési elégtelenség <sup>10*</sup> , interstitialis tüdőbetegség*   |

|  |   |
|--|---|
| <b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>                                |   |
| <i>Nagyon gyakori:</i>   | Hányinger, hasmenés, hányás, dyspepsia, hasi fájdalom <sup>6</sup>  |
| <i>Gyakori:</i>  | Flatulentia, haspuffadás, gastro-oesophagealis reflux, obstipatio, szájszárazság, gastritis   |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Stomatitis, szájüregi fekélyek, gastrointestinalis vérzés <sup>7</sup> , eructatio, melaena, oesophagitis, ascites, gyomorfekély, haematemesis, cheilitis, dysphagia, pancreatitis  |
| <i>Ritka:</i>  | Colitis, ileus, gyulladáshos bélbetegség  |
| <i>Nem ismert:</i>   | Ileus/bélelzáródás*, gastrointestinalis perforatio*, diverticulitis*, gastricus antralis vascularis ectasia (GAVE)*   |
| <b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>                                |   |
| <i>Gyakori:</i>  | A májenzimek szintjének emelkedése  |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Hyperbilirubinaemia, hepatitis, icterus   |
| <i>Ritka:</i>  | Májelégtelenség <sup>8</sup> , májnecrosis  |
| <b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>                    |   |
| <i>Nagyon gyakori:</i>   | Periorbitalis ödéma, dermatitis/ekzema/bőrkiütés  |
| <i>Gyakori:</i>  | Pruritus, arcödéma, bőrszárazság, erythema, alopecia, éjszakai izzadás, fényérzékenységi reakció  |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Pustulosus bőrkiütés, véraláfutás, fokozott izzadás, urticaria, ecchymosis, bőrvérzések, hypotrichosis, bőr hypopigmentatio, exfoliatív dermatitis, onychoclasia, folliculitis, petechiák, psoriasis, purpura, bőr hyperpigmentatio, bullosus bőrkiütés |
| <i>Ritka:</i>  | Akut lázas neutrophil dermatosis (Sweet-szindróma), a körmök elszíneződése, angioödéma, hólyagcsás bőrkiütés, erythema multiforme, leukocytoclasticus vasculitis, Stevens—Johnson-szindróma, akut, generalizált exanthematosus pustulosis (AGEP)        |
| <i>Nem ismert:</i>   | Palmo-plantaris erythrodysaesthesia szindróma*, lichenoid keratosis*, lichen planus*, toxicus epidermalis necrolysis*, eosinophiliával és szisztémás tünetekkel járó, gyógyszer okozta kiütés (DRESS)*  |
| <b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b> |   |
| <i>Nagyon gyakori:</i>   | Izomspazmus és görcs, musculoskeletalis fájdalom beleértve a myalgia, arthralgia és a csontfájdalmat <sup>9</sup>   |
| <i>Gyakori:</i>  | Ízületi duzzanat  |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Izom- és ízületi merevség   |
| <i>Ritka:</i>  | Izomgyengeség, arthritis, rhabdomyolysis/myopathia  |
| <i>Nem ismert:</i>   | Avascularis necrosis/csípő necrosis*, retardált növekedés gyermekeknél*   |
| <b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>                                |   |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Vesefájdalmak, haematuria, akut veseelégtelenség, gyakori vizelés   |
| <i>Nem ismert:</i>   | Krónikus veseelégtelenség   |
| <b>A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek</b>    |   |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Gynaecomastia, erectilis dysfunctio, menorrhagia, rendszertelen menstruáció, szexuális dysfunctio, emlőbimbó fájdalom, emlő megnagyobbodás, scrotalis ödéma   |
| <i>Ritka:</i>  | Corpus luteum haemorrhagicum/cysta ovarii haemorrhagicum  |
| <b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>              |   |
| <i>Nagyon gyakori:</i>   | Folyadékretenció és ödéma, fáradékonyság  |
| <i>Gyakori:</i>  | Gyengeség, láz, anasarca, hidegrázás, borzongás   |
| <i>Nem gyakori:</i>  | Mellkasi fájdalom, rossz közérzet   |
| <b>Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei</b>                         |   |
| <i>Nagyon gyakori:</i>   | Testtömeg-növekedés   |
| <i>Gyakori:</i>  | Testtömeg-csökkenés   |
| <i>Nem gyakori:</i>  | A vér kreatininszint emelkedése, a vér kreatinfoszfokináz-szint emelkedése, a vér laktátdehidrogenáz-szint emelkedése, a vér alkalikus-foszfatazszint emelkedése  |
| <i>Ritka:</i>  | A vér amidánszint emelkedése  |

- \* Ezeket a típusú reakciókat elsősorban az Imatinib-bel a forgalomba hozatal követően szerzett tapasztalatok alapján jelentették. Ezek közé spontán esetismertetések, valamint folyamatban lévő vizsgálatokból, kiterjesztett gyógyszerhozzáférési programokból, klinikai farmakológiai vizsgálatokból és nem engedélyezett indikációkban folytatott, feltáró jellegű vizsgálatokból jelentett súlyos nemkívánatos események tartoznak. Mivel ezeket a reakciókat egy bizonytalan méretű populációból jelentették, a gyakoriságukat nem mindig lehet megbízhatóan megbecsülni vagy az imatinib-expozícióval való oki összefüggést megállapítani.
- 1 Pneumóniáról a leggyakrabban transzformált CML-ben, valamint GIST-ben szenvedő betegeknél számoltak be.
  - 2 A fejfájás a GIST-ben szenvedő betegek esetében volt a leggyakoribb.
  - 3 Betegévre vetítve gyakrabban figyeltek meg cardialis eseményeket, beleértve a pangásos szívelégtelenséget transzformált CML-ben szenvedő betegeknél, mint krónikus CML-ben szenvedő betegeknél.
  - 4 A kipirulás a GIST-ben, míg a vérzés (haematoma, haemorrhagia) a GIST-ben és a transzformált CML-ben (CML-AP és CML-BC) szenvedő betegeknél volt a leggyakoribb.
  - 5 Pleuralis folyadékgyülemről gyakrabban számoltak be GIST-ben, illetve transzformált CML-ben (CML-AP és CML-BC), mint krónikus CML-ben szenvedő betegeknél.
  - 6+7 Hasfájást és gastrointestinalis vérzést a leggyakrabban GIST-ben szenvedő betegeknél figyeltek meg.
  - 8 Beszámoltak néhány halálos kimenetelű májelégtelenségről, illetve májnecrosisról.
  - 9 A vázizomzat és a csontrendszer fájdalmát, és ezzel kapcsolatos eseményeket gyakrabban figyeltek meg CML-ben, mint GIST-ben szenvedő betegeknél.
  - 10 Az előrehaladott betegségben, súlyos fertőzésekben, súlyos neutropeniában és egyéb súlyos kísérőbetegségekben szenvedő betegeknél végzetes kimenetelű eseteket jelentettek.

### Laboratóriumi eltérések

#### *Hematológia*

CML-ben a cytopenia (főképp a neutropenia és thrombocytopenia) valamennyi vizsgálatban következetesen jelentkezett, és gyakoribbnak tűnt a nagyobb,  $\geq 750$  mg dózisok mellett (fázis I. vizsgálat). Viszont a cytopeniák előfordulása egyértelműen függött a betegség stádiumától; 3. vagy 4. fokú neutropenia ( $ANC < 1,0 \times 10^9/l$ ) és thrombocytopenia (thrombocytaszám  $< 50 \times 10^9/l$ ) 4–6-szor gyakrabban fordult elő blasztos krízisben és akcelerált fázisban (59% - 64%, ill. 44% - 63% a neutropenia, ill. a thrombocytopenia vonatkozásában), összehasonlítva az újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-es betegeknél (16,7% neutropenia, ill. 8,9% thrombocytopenia). Újonnan diagnosztizált krónikus fázisú CML-ben a 4. fokú neutropenia ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ) és thrombocytopenia (thrombocytaszám  $< 10 \times 10^9/l$ ) a betegek 3,6%-ában, illetve  $< 1\%$ -ában volt megfigyelhető. A neutropeniás, ill. thrombocytopeniás időszak medián tartama 2–3, ill. 3–4 hét között mozgott. Ezek a jelenségek általában a dózis csökkentésével, vagy az imatinib-kezelés megszakításával rendezhetők, de néhány esetben a kezelés végleges elhagyását teszik szükségessé. CML-es gyermekekben a leggyakrabban észlelt toxicitások 3. és 4. fokú cytopeniák voltak, beleértve a neutropeniát, thrombocytopeniát és anaemiát, melyek általában a kezelés első néhány hónapjában alakultak ki.

A nem reszekábilis és/vagy metasztatikus GIST-ben szenvedő betegeknél végzett vizsgálatban 3., ill. 4. fokú anaemiát a betegek 5,4%, ill. 0,7%-ban jelentettek, ami – legalábbis esetenként – a gastrointestinalis vagy intratumoralis vérzésnek lehetett a következménye. 3., ill. 4. fokú neutropeniát a betegek 7,5%, ill. 2,7%-ában, 3. fokú thrombocytopeniát pedig 0,7%-ban figyeltek meg. Nem volt olyan beteg, akinél 4. fokú thrombocytopeniát észleltek volna. A fehérvérsejt-, ill. neutrophil sejtszám csökkenése elsősorban a kezelés első 6 hetében fordult elő, később az értékek relatíve stabilizálódtak.

#### *Biokémia*

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

transzamináz) szint 3. vagy 4. fokú emelkedését, és 4,8%-ában a GOT (glutaminsav-oxálcetsav transzamináz) szint 3. vagy 4. fokú emelkedését.

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

#### Néhány kiválasztott mellékhatás leírása

##### Hepatitis B reaktiváció

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

##### Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

## **4.9 Túlادagolás**

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

##### Felnőtt populáció

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

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

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

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

##### Gyermekek

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

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

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, protein-kináz-inhibitor, ATC kód: L01XE01

##### Hatásmechanizmus

Az imatinib egy kis molekulájú protein-tirozinkináz inhibitor, ami hatékonyan gátolja a Bcr-Abl tirozinkináz (TK), valamint több TK-receptor aktivitását: a Kit-et, az őssejt faktor (SCF) receptorát, amit a c-Kit protoonkogén kódol, a diszkoidin domén receptorokat (DDR1 és DDR2), a kolónia stimuláló faktor receptort (CSF-1R) és a thrombocyta-eredetű növekedési faktor receptor-alfát

és -bétát (PDGFR-alfa és PDGFR-béta). Az imatinib gátolni tudja még az ezeknek a receptor-kinázoknak az aktiválódása által mediált celluláris eseményeket.

#### Farmakodinámiai hatások

Az imatinib protein-tirozinkináz inhibitor, hatékonyan gátolja a Bcr-Abl tirozinkinázt *in vitro*, celluláris szinten, és *in vivo*. A vegyület a Bcr-Abl pozitív sejtvonalak és a Philadelphia kromoszóma pozitív CML és akut lymphoblastos leukaemiás (ALL) betegekből frissen izolált leukaemiás sejtek proliferációját szelektíven gátolja, és azokban apoptózist indukál.

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

Továbbá, az imatinib hatékonyan gátolja a thrombocyta-eredetű növekedési faktor (PDGF) és a PDGF-R tirozinkináz receptorait, és gátolja a PDGF által közvetített celluláris folyamatokat. Az MDS/MPD, a HES/CEL, valamint a DFSP patogenezise kapcsán felmerült a PDGF receptor vagy az Abl protein tirozinkinázok konstitutív aktivációja, amely a különböző partnerfehérjékkel való fúzió, illetve a PDGF konstitutív termelődésének következménye. Az imatinib gátolja a PDGFR és Abl-kináz kóros regulációja által okozott sejtproliferációt és jelátvitelt.

#### Klinikai vizsgálatok krónikus myeloid leukaemiában

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

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

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

*Újonnan diagnosztizált krónikus fázis:* ez, a felnőtteken végzett, III. fázisú vizsgálat az Imatinib Accord monoterápiát hasonlította össze az alfa-interferon (IFN) – citarabin (Ara-C) kombinált kezeléssel. Azok a betegek, akiknél nem alakult ki válasz (6 hónap alatt nem következett be komplett hematológiai válasz (CHR), nőtt a fehérvérsejtszám, nem volt nagyfokú (major) cytogenetikai válasz (MCyR) 24 hónapon belül), illetve megszűnt a válasz (CHR vagy MCyR megszűnése), vagy nem tolerálták a kezelést, átmehettek a másik kezelési csoportba. Az Imatinib Accord-csoportban a betegek naponta 400 mg Imatinib Accord-ot kaptak, az IFN csoportban 5 M NE/m<sup>2</sup>/nap IFN-t és 20 mg/m<sup>2</sup>/nap Ara-C kombinációt kaptak subcutan, havonta 10 napon keresztül. 18

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

molekuláris válasz ( a minimális reziduális betegség értékelése), az akcelerált fázisig vagy a blasztos krízisig eltelt idő és a túlélés. A 2. táblázat a kezelésre adott választ mutatja.

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

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

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

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

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

Az imatinibcsoportban összesen 71 beteg (12,8%), az IFN+Ara-C-csoportban 85 beteg (15,4%) halt meg. A 84. hónapban a becsült teljes túlélés az imatinibcsoportban 86,4% (83, 90), az IFN+Ara-C-csoportban 83,3% (80, 87) volt ( $p = 0,073$ , logrank próba). Az „eseményig eltelt idő” végpontot nagymértékben befolyásolja az IFN+Ara-C kezelésről imatinibkezelésre történő átváltás magas aránya. Az imatinibkezelés túlélésre gyakorolt hatását krónikus fázisú, újonnan diagnosztizált CML-ben tovább vizsgálták a fenti imatinib adatok, valamint egy, az IFN+Ara-C-t ( $n=325$ ) azonos protokoll szerint alkalmazó III. fázisú vizsgálat elsődleges adatainak retrospektív elemzése során. Ezen retrospektív elemzés igazolta a „jobb, mint” hipotézist az imatinib esetén az IFN+Ara-C kezeléshez viszonyítva ( $p < 0,001$ ) a teljes túlélés tekintetében; 42 hónapon belül 47 (8,5%) imatinibkezelést és 63 (19,4%) IFN+Ara-C kezelést kapott beteg halt meg.

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

|  | 0110 vizsgálat<br>37 hónap adata<br>krónikus fázis<br>IFN-<br>hatástalanság | 0109 vizsgálat<br>40,5 hónap adata<br>akcelerált fázis<br>( $n=235$ ) | 0102 vizsgálat<br>38 hónap adata<br>myeloid blasztos<br>krízis<br>( $n=260$ ) |
|--|---|---|---|
|  | a betegek %-a (CI <sub>95%</sub> )  |   |   |
| Hematológiai válasz <sup>1</sup>           | 95% (92,3–96,3)   | 71% (65,3–77,2)   | 31% (25,2–36,8)   |
| Komplett hematológiai válasz<br>(CHR)      | 95%   | 42%   | 8%  |
| Leukaemia nem mutatható ki<br>(NEL)        | nincs adat  | 12%   | 5%  |
| Visszatérés a krónikus fázisba<br>(RTC)    | nincs adat  | 17%   | 18%   |
| Nagyfokú cytogenetikai válasz <sup>2</sup> | 65% (61,2–69,5)   | 28% (22,0–33,9)   | 15% (11,2–20,4)   |

|   |                          |                          |                      |
|---|--------------------------|--------------------------|----------------------|
| Komplett<br>(Megerősített <sup>3</sup> ) [95% CI] | 53%<br>(43%) [38,6–47,2] | 20%<br>(16%) [11,3–21,0] | 7%<br>(2%) [0,6–4,4] |
| Részleges   | 12%                      | 7%                       | 8%                   |

<sup>3</sup> **Hematológiai válasz kritériumai (mindegyik megerősítve ≥ 4 hét múlva):**  
 CHR: 0110 vizsgálatban [fvs < 10 x 10<sup>9</sup>/l, thrombocytaszám < 450 x 10<sup>9</sup>/l, myelocyt + metamyelocyt < 5% a vérben, nincs blast és promyelocyt a vérben, basophil < 20%, nincs extramedullaris involvatio], a 0102 és 0109 vizsgálatokban: [ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l, thrombocytaszám ≥ 100 x 10<sup>9</sup>/l, nincs blast a vérben, a csontvelőben a blast < 5% és nincs extramedullaris betegség].  
 NEL ugyanazon kritériumok, mint a CHR-ben, de ANC ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l, és a thrombocytaszám ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l (csak a 0102 és 0109 vizsgálatokban)  
 RTC < 15% blast, ill. < 30% blast + promyelocyt a csontvelőben és a perifériás vérben, < 20% basophil a perifériás vérben, nincs extramedullaris betegség másutt, mint a lépben és a májban (csak a 0102 és 0109 vizsgálatokban).  
 BM = csontvelő, PB = perifériás vér

<sup>4</sup> **Cytogenetikai válasz kritériumai:**  
 A nagyfokú cytogenetikai válasz a komplett és részleges választ együttesen jelenti: komplett: 0% Ph+ metafázis, részleges: 1–35%)

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

*Gyermekek:* összesen 26, 18 év alatti krónikus fázisú (n = 11) vagy blasztos krízisben lévő CML-es vagy Ph+ akut leukaemiás (n = 15) gyermekkorú beteget vontak be a dózis-eszkalációs fázis I. vizsgálatba. Erősen előkezelt betegek voltak, 46%-uk átesett már csontvelő-transzplantáción, illetve 73%-uk előzetesen kombinált kemoterápiát kapott. A betegek imatinib-dózisa 260 mg/m<sup>2</sup>/nap (n = 5), 340 mg/m<sup>2</sup>/nap (n = 9), 440 mg/m<sup>2</sup>/nap (n = 7), ill. 570 mg/m<sup>2</sup>/nap (n = 5) volt. A krónikus fázisú CML betegek közül 9-nek a cytogenetikai adatai rendelkezésre állnak: közülük 4 (44%) ért el komplett, és 3 (33%) részleges cytogenetikai választ; ez 77% MCyR-nek felel meg.

Összesen 51 újonnan diagnosztizált és kezeletlen krónikus fázisú CML-es gyermekgyógyászati beteget vontak be egy nyílt, multicentrikus, egy vizsgálati karos, fázis II vizsgálatba. Az imatinib dózisa 340 mg/m<sup>2</sup>/nap volt, dózislimitáló toxicitás hiányában a kezelést nem szakították meg. Az imatinib-kezelés gyors választ indukál az újonnan diagnosztizált gyermekgyógyászati CML-es betegekben, és 8 hetes kezelés után a CHR 78%. A CHR magas arányához 65%-os komplett cytogenetikai válasz (CCyR) társul, ami hasonló a felnőttekben látott eredményekhez. Ezenkívül 16%-ban figyeltek meg részleges cytogenetikai választ (PCyR); ez 81% MCyR-nek felel meg. A CCyR-t elérő betegek többségében a 3. és a 10. hónap között alakult ki a CCyR, és a válaszig eltelt idő mediánértéke a Kaplan-Meier becslés szerint 5,6 hónap.

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

#### Klinikai vizsgálatok Ph+ ALL-ben

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

figyeltek meg különbséget a remisszió időtartama, a betegségmentes túlélés vagy a teljes túlélés terén, bár a teljes molekuláris választ mutató és minimális reziduális betegségben szenvedő betegeknek jobb kimenetet láttak mind a remisszió időtartama ( $p = 0,01$ ), mind a betegségmentes túlélés ( $p = 0,02$ ) terén.

211 újonnan diagnosztizált Ph+ ALL-es betegből álló mintán végzett négy, nem kontrollált klinikai vizsgálat (AAU02, ADE04, AJP01 és AUS01) eredményei összhangban vannak a fent ismertetett eredményekkel. Az imatinib indukciós kemoterápiával (lásd 3. táblázat) kombinációban adva 93%-os komplett hematológiai válaszarányt (a 158 értékelhető betegből 147) és 90%-os nagyfokú cytogenetikai válaszarányt (a 21 értékelhető betegből 19) eredményezett. A komplett molekuláris válaszarány 48% volt (a 102 értékelhető betegből 49). Két vizsgálatban (AJP01 és AUS01) a betegségmentes túlélés (DFS) és a teljes túlélés (OS) folyamatosan meghaladta az 1 évet, és jobb volt a történeti kontrollhoz (DFS  $p < 0,001$ ; OS  $p < 0,0001$ ) viszonyítva.

#### 4. táblázat Kemoterápiás kezelési protokollok, amelyeket az imatinibbel kombinációban alkalmaztak

| <b>ADE10 vizsgálat</b>                             |  |
|--|--|
| Előfázis   | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> per os az 1-5. napon;<br>CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. a 3., 4., 5. napon;<br>MTX 12 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon  |
| Remisszió indukció                                 | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> per os a 6-7. és 13-16. napon;<br>VCR 1 mg i.v. a 7. és 14. napon;<br>IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0,5 órás), a 7., 8., 14. és 15. napon;<br>CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 órás) az 1. napon;<br>Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. a 22-25. és 29-32. napon   |
| Konzolidációs<br>terápia I, III, V                 | MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 órás) az 1. és 15. napon;<br>6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> per os az 1-20. napon  |
| Konzolidációs<br>terápia II, IV                    | Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 órás, az 1-5. napon);<br>VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 órás) az 1-5. napon  |
| <b>AAU02 vizsgálat</b>                             |  |
| Indukciós terápia ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)        | Daunorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> i.v. az 1-3. és 15-16. napon;<br>VCR 2 mg teljes adag i.v. az 1., 8., 15. és 22. napon;<br>CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v. az 1. és 8. napon;<br>Prednizon 60 mg/m <sup>2</sup> per os az 1-7. és 15-21. napon;<br>IDA 9 mg/m <sup>2</sup> per os az 1-28. napon;<br>MTX 15 mg intrathecalis alkalmazás az 1., 8., 15. és 22. napon;<br>Ara-C 40 mg intrathecalis alkalmazás az 1., 8., 15. és 22. napon;<br>Metilprednizolon 40 mg intrathecalis alkalmazás az 1., 8., 15. és 22. napon |
| Konzolidációs<br>terápia ( <i>de novo</i> Ph+ ALL) | Ara-C 1000 mg/m <sup>2</sup> /12 óra i.v.(3 órás) az 1-4. napon;<br>Mitoxantron 10 mg/m <sup>2</sup> i.v.a 3-5. napon;<br>MTX 15 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon;<br>Metilprednizolon 40 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon   |
| <b>ADE04 vizsgálat</b>                             |  |
| Előfázis   | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> per os az 1-5. napon;<br>CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. a 3-5. napon;<br>MTX 15 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon  |
| Indukciós terápia I                                | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> per os az 1-5. napon;<br>VCR 2 mg i.v. a 6., 13. és 20. napon;<br>Daunorubicin 45 mg/m <sup>2</sup> i.v. a 6-7. és 13-14. napon   |

|  |  |
|--|--|
| Indukciós terápia II   | CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 órás) a 26. és 46. napon;<br>Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 órás) a 28-31., 35-38. és 42-45. napon;<br>-MP 60 mg/m <sup>2</sup> per os a 26-46. napon  |
| Konzolidációs terápia  | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> per os az 1-5. napon;<br>Vindezin 3 mg/m <sup>2</sup> i.v. az 1. napon;<br>MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 órás) az 1. napon;<br>Etopozid 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 órás) a 4-5. napon;<br>Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 órás, 12 óránként) az 5. napon   |
| <b>AJP01 vizsgálat</b>   |  |
| Indukciós terápia  | CP 1,2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 órás) az 1. napon;<br>Daunorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 órás) az 1-3. napon;<br>Vinkrisztin 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v. az 1., 8., 15. és 21. napon;<br>Prednizolon 60 mg/m <sup>2</sup> /nap per os  |
| Konzolidációs terápia  | Váltó kemoterápiás kezelés: nagy dózisu kemoterápiás kezelés - MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 órás) az 1. napon és Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (12 óránként a) a 2-3. napon, 4 cikluson keresztül   |
| Fenntartó kezelés  | VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v. az 1. napon;<br>Prednizolon 60 mg/m <sup>2</sup> per os az 1-5. napon  |
| <b>AUS01 vizsgálat</b>   |  |
| Indukciós-konzolidációs terápia  | Hyper-CVAD kezelés: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 órás, 12 óránként) az 1-3. napon;<br>Vinkrisztin 2 mg i.v. a 4. és 11. napon;<br>Doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 órás) a 4. napon;<br>DEX 40 mg/nap az 1-4. és 11-14. napon, váltva az alábbi kezeléssel:<br>MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 órás) az 1. napon, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 órás, 12 óránként) a 2-3. napon (összesen 8 kezelés) |
| Fenntartó kezelés  | VCR 2 mg i.v. havonta 13 hónapon keresztül;<br>Prednizolon 200 mg per os, havonta 5 napig 13 hónapon keresztül   |
| Minden kezelési protokoll tartalmaz szteroidot, központi idegrendszeri hatások profilaxisa céljából.   |  |
| Ara-C: citozin-arabinozid; CP: ciklofoszfamid; DEX: dexametazon; MTX: metotrexát; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: tenipozid; VCR: vinkrisztin; IDA: idarubicin; i.v.: intravénás alkalmazás |  |

*Gyermekgyógyászati betegek:* Az I2301, nyílt elrendezésű, multicentrikus, szekvenciális kohorszú, nem randomizált, Fázis III vizsgálatba összesen 93, Ph+ALL gyermekgyógyászati, serdülő és fiatal felnőtt beteget vontak be (1 éves kortól 22 éves korig), és kezeltek imatinib-kel (340 mg/m<sup>2</sup>/nap), az indukciós kezelés után intenzív kemoterápiával kombinálva. A imatinib-et intermittálva adták az 1-5. kohorszokban, kohorszról-kohorszra növekvő időtartamban, és a imatinib-et korábban kezdve. Az 1. kohorsz kapta a legalacsonyabb és az 5. kohorsz kapta a legmagasabb imatinib intenzitást (az első kemoterápiás ciklusok alatt a leghosszabb a napokban mért időtartam, a imatinib folyamatos, naponkénti adagolásával). A imatinib folyamatos, naponkénti expozíciója a terápiás ciklus korai időszakában, kemoterápiával kombinálva az 5. kohorsz betegeinél (n = 50) javította a 4 éves, eseménymentes túlélést (EFS), azokhoz a hisztorikus kontrollokhoz képest (n = 120), akik imatinib nélkül kaptak standard kemoterápiát (sorrendben 69,6% vs. 31,6%). A becsült 4 éves teljes túlélés az 5. kohorsz betegeinél 83,6% volt, a hisztorikus kontrolloknál észlelt 44,8%-hoz képest. Az 5. kohorsz 50 betege közül 20 (40%) esett át haemopoeticus őssejt transzplantációra.

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

|                        |   |
|------------------------|---|
| 1. konzolidációs blokk | VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 1-5. nap |
|------------------------|---|

|  |   |
|--|---|
| (3 hét)  | Ifoszfamid (1,8 g/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 1-5. nap<br>MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /dózis 3 óránként, 8 dózis/nap, iv.): 1-5. nap<br>G-CSF (5 µg/kg, sc.): 6-15. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után<br>i.t. metotrexát (életkorra korrigált): CSAK az 1. nap<br>Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 8., 15. nap   |
| 2. konszolidációs blokk<br>(3 hét)                     | Metotrexát (5 g/m <sup>2</sup> 24 óra alatt, iv.): 1. nap<br>Leukovorin (75 mg/m <sup>2</sup> a 36. órában, iv.; 15 mg/m <sup>2</sup> iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2. és 3. nap<br>Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. nap<br>ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> /dózis 12 óránként x 4, iv.): 2. és 3. nap<br>G-CSF (5 µg/kg, sc.): 4-13. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után  |
| 1. reindukciós blokk<br>(3 hét)                        | VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 1., 8. és 15. nap<br>DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /nap bólus, iv.): 1. és 2. nap<br>CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap<br>PEG-ASP (2500 NE/m <sup>2</sup> , i.m.): 4. nap<br>G-CSF (5 µg/kg, sc.): 5-14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után<br>Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 15. nap<br>DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /nap, p.o.): 1-7. és 15-21. nap  |
| 1. intenzifikációs blokk<br>(9 hét)                    | Metotrexát (5 g/m <sup>2</sup> 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap<br>Leukovorin (75 mg/m <sup>2</sup> a 36. órában, iv.; 15 mg/m <sup>2</sup> iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2., 3., 16. és 17. nap<br>Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 22. nap<br>VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 22-26. nap<br>CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 22-26. nap<br>MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 22-26. nap<br>G-CSF (5 µg/kg, sc.): 27-36. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után<br>ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , 12 óránként, iv.): 43. 44. nap<br>L-ASP (6000 NE/m <sup>2</sup> , i.m.): 44. nap  |
| 2. reindukciós blokk<br>(3 hét)                        | VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 1., 8. és 15. nap<br>DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /nap bólus, iv.): 1. és 2. nap<br>CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap<br>PEG-ASP (2500 NE/m <sup>2</sup> , i.m.): 4. nap<br>G-CSF (5 µg/kg, sc.): 5-14. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után<br>Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 15. nap<br>DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /nap, p.o.): 1-7. és 15-21. nap  |
| 2. intenzifikációs blokk<br>(9 hét)                    | Metotrexát (5 g/m <sup>2</sup> 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap<br>Leukovorin (75 mg/m <sup>2</sup> a 36. órában, iv.; 15 mg/m <sup>2</sup> iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2., 3., 16. és 17. nap<br>Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1. és 22. nap<br>VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 22-26. nap<br>CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 22-26. nap<br>MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 22-26. nap<br>G-CSF (5 µg/kg, sc.): 27-36. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a mélypont után<br>ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , 12 óránként, iv.): 43., 44. nap<br>L-ASP (6000 NE/m <sup>2</sup> , i.m.): 44. nap |
| Fenntartó kezelés<br>(8 hetes ciklusok)<br>1–4. Ciklus | MTX (5 g/m <sup>2</sup> 24 óra alatt, iv.): 1. nap<br>Leukovorin (75 mg/m <sup>2</sup> a 36. órában, iv.; 15 mg/m <sup>2</sup> iv. vagy p.o. 6 óránként, 6 dózis)iii: 2. és 3. nap<br>Hármas i.t. kezelés (életkorra korrigált): 1., 29. nap<br>VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> , iv.): 1., 29. nap  |

|   |   |
|---|---|
|   | DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap<br>6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /nap, p.o.): 8-28. nap<br>Metotrexát (20 mg/m <sup>2</sup> /hét, p.o.): 8., 15., 22. nap<br>VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> , iv.): 29-33. nap<br>CPM (300 mg/m <sup>2</sup> , iv.): 29-33. nap<br>MESNA iv., 29-33. nap<br>G-CSF (5 µg/kg, sc.): 34-43. nap  |
| Fenntartó kezelés<br>(8 hetes ciklusok)<br>5. ciklus    | Koponya irradiáció (csak az 5. blokkban)<br>12 Gy 8 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS1 és CNS2 stádiumban van<br>18 Gy 10 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS3 stádiumban van<br>VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 1., 29. nap<br>DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap<br>6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /nap, p.o.): 11-56. nap (Az 5. ciklus 1. napján kezdődő koponya irradiáció 6-10. napja alatt a 6-MP adását abba kell hagyni. A 6-MP-t a koponya irradiáció befejezése utáni 1. nap kell elkezdeni.)<br>Metotrexát (20 mg/m <sup>2</sup> /hét, p.o.): 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap |
| Fenntartó kezelés<br>(8 hetes ciklusok)<br>6-12. ciklus | VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 1., 29. nap<br>DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap<br>6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /nap, p.o.): 1-56. nap<br>Metotrexát (20 mg/m <sup>2</sup> /hét, p.o.): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap   |

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

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

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

#### Klinikai vizsgálatok MDS/MPD-ben

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

Azért, hogy hosszú távú biztonságossági és hatásossági adatokat gyűjtsenek a PDGFR-β génátrendeződéssel társuló myeloproliferatív daganatokban szenvedő olyan betegektől, akiket imatinib

-kel kezeltek, egy obszervációs regisztert (L2401-vizsgálat) hoztak létre. Az ebbe a regiszterbe bevont 23 beteg 264 mg-os medián napi dózisban kapott imatinib-et (szélső értékek: 100-400 mg), 7,2 éves medián időtartamban (szélső értékek: 0,1 - 12,7 év). A regiszter obszervációs jellegéből adódóan a 23 bevont betegből a hematológiai vizsgálati adatok 22 betegnél, a citogenetikai vizsgálati eredmények 9 betegnél, a molekuláris vizsgálati adatok 17 betegnél álltak rendelkezésre.

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

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

MDS/MPD-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkel nincsenek kontrollós vizsgálatok. Négy publikációban öt (5), PDGFR-rel társult, MDS/MPD-ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. Ezen betegek életkora 3 hónap és 4 év közé esett, és az imatinibet napi 50 mg-os dózisban vagy napi 92,5-340 mg/m<sup>2</sup> közötti dózisokban kapták. Minden beteg teljes hematológiai választ, cytogenetikai választ és/vagy klinikai választ ért el.

#### Klinikai vizsgálatok HES/CEL-ben

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

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

### Klinikai vizsgálatok DFSP-ben

Egy nyílt, fázis II. multicentrikus klinikai vizsgálatban (B2225 vizsgálat) többek között 12 DFSP-ben szenvedő beteget kezeltek napi 800 mg imatinibbel. A DFSP-s betegek életkora 23 és 75 év között volt; a DFSP metasztatikus, az induláskor reszekciós műtétet követően lokálisan recidiváló volt, és a vizsgálatba történő bevonáskor további reszekciós műtétre nem tekintették őket alkalmasnak. A 12 bevont betegből 9 adott választ: 1 beteg teljes választ, 8 beteg részleges választ. A részleges választ adók közül 3 beteg a későbbiekben műtéti beavatkozást követően vált betegségmentessé. A B2225 vizsgálatban a kezelés időtartamának mediánértéke 6,2 hónap volt (a maximum időtartam 24,3 hónap volt). További 6, imatinibbel kezelt DFSP-s betegről (életkor: 18 hónap–49 év) számoltak be 5 publikált esettanulmányban. A szakirodalomban szereplő felnőtt betegek imatinibadagja napi 400 mg (4 eset) vagy 800 mg (1 eset) volt. A gyermekgyógyászati beteg adagja 400 mg/m<sup>2</sup>/nap volt, melyet később 520 mg/m<sup>2</sup>/nap-ra emeltek. Az 5 reagáló betegből 3 teljes választ, 2 részleges választ adott. A szakirodalomban közölt esetekben a kezelés időtartamának mediánértéke 4 hét és több mint 20 hónap között volt. A t(17;22)(q22;q13) transzlokáció vagy ennek génproduktuma kimutatható volt az imatinibkezelésre reagáló összes betegben.

DFSP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkel nincsenek kontrollós vizsgálatok. Három publikációban öt (5), DFSP-ben és PDGFR-ben szenvedő betegnél génátrendeződésről számoltak be. Ezen betegek életkora újszülött kor és 14 év közé esett, és az imatinibet napi 50 mg-os dózisban vagy napi 400-520 mg/m<sup>2</sup> közötti dózisokban kapták. Minden betegnek parciális és/vagy teljes remissziót ért el.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

### Az imatinib farmakokinetikai tulajdonságai

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

### Felszívódás

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

### Eloszlás

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

### Biotranszformáció

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

Az imatinib és az N-demetil metabolit együttesen képezi a keringő radioaktivitás (AUC<sub>0-48h</sub>) körülbelül 65%-át. A többi kis számú metabolit tette ki a további keringő radioaktivitást.

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

*In vitro* az imatinib a CYP2C9, CYP2D6 és CYP3A4/5 marker szubsztrátjainak kompetitív inhibitora. A K<sub>i</sub> humán máj microsómákban a fenti sorrendben 27, 7,5 és 7,9 µmol/l értéket ért el. Betegekben az imatinib maximális plazmakoncentráció 2–4 µmol/l volt, következésképp az egyidejűleg adott,



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

#### Elimináció

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

#### Plazma farmakokinetika

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

#### Populációs farmakokinetika

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

#### Farmakokinetika gyermekekben

Fázis I. és fázis II vizsgálatokban, gyermekeknek az imatinibet orálisan adva az - a felnőttekhez hasonlóan - gyorsan felszívódott. Gyermekekben a 260, ill. 340 mg/m<sup>2</sup>/nap adagolás ugyanazt az expozíciót adta, mint a felnőttek 400 mg-os, ill. 600 mg-os adagja. Az AUC<sub>(0-24)</sub>-értékeket az 1. és a 8. napon összehasonlítva, 340 mg/m<sup>2</sup>/nap dózisu ismételt, napi egyszeri adagolás esetén 1,7-szeres akkumulációt találtak.

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

#### Meggyengült szervműködés

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

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

### **5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei**

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

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

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

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

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

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

Fertilitási vizsgálatban hímpatkányokban a párosodást megelőző 70 napban alkalmazott 60 mg/ttkg dózis alkalmazásakor, ami körülbelül megfelel a testfelületre számított 800 mg/nap maximális klinikai dózishoz, a testicularis és epididymalis tömeg, valamint a mozgó spermiumok arányának csökkenését észlelték. Mindez  $\leq 20$  mg/ttkg alkalmazott dózisban nem volt megfigyelhető. Kutyákban, ha az orális dózis  $\geq 30$  mg/ttkg, a spermatogenesis csekélytől mérsékelt fokig terjedő csökkenését figyelték meg. Amikor nőtény patkányokat kezelték a párosodást megelőző 14 napban és a 6. gestatio napig, az adott kezelés nem volt hatással a párosodásra, és a vemhessé vált patkányok számára. Nőtény patkányokban 60 mg/ttkg dózis szignifikáns mértékben fokozta a postimplantációs spontán abortus előfordulását, és csökkentette az élő foetusok számát, mely  $\leq 20$  mg/ttkg esetén nem észlelhető.

Egy, a patkányokban végzett orális pre-, ill. postnatalis fejlődési vizsgálatban vörös hüvelyi folyás mutatkozott a 14. vagy a 15. gestatio napon a 45 mg/ttkg/nap adagot kapó csoportban. Ugyanezen adagon a halvaszületési arány és az első négy napban bekövetkező magzati halálozási arány megnövekedett. Az F<sub>1</sub> utódok esetében – ugyanezen adag mellett – kisebb volt az átlagos testtömeg a születéstől elhullásukig, és a praeputialis elkülönítést szükségessé tevő alomszám némileg csökkent. Bár az F<sub>1</sub> utódok fertilitása nem csökkent, a 45 mg/kg nap adag mellett nagyobb számú volt az intrauterin felszívódás, és kisebb számú az életképes foetusok száma. Az anyaállatra és az F<sub>1</sub> generációra a „nem észlelhető hatás szint” (NOEL - no observed effect level) értéke 15 mg/ttkg/nap volt, ami a 800 mg maximális humán adag negyedének felel meg.

Patkányokban az organogenezis ideje alatt alkalmazott  $\geq 100$  mg/ttkg (ami körülbelül megfelel a testfelületre számított 800 mg/nap maximális humán klinikai dózishoz) imatinib adag teratogénnek bizonyult. A teratogén hatások közé tartozott az exencephalia vagy encephalocoele, a frontalis csontok

hiánya/hiányos kifejlődése és a parietalis csontok hiánya. Ezek a hatások nem voltak észlelhetők  $\leq 30$  mg/ttkg adagokban.

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

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

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

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

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

Az imatinib hatóanyag környezeti kockázatot jelent az üledékben élő élőlényekre.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### Tablettamag

Hipromellóz 6 cps (E464)  
Mikrokristályos cellulóz pH 102  
Kroszpovidon  
Vízmentes koloid szilícium-dioxid  
Magnézium-sztearát

#### Tablettabevonat

Hipromellóz 6 cps (E464)  
Talkum (E553b)  
Polietilén-glikol  
Sárga vas-oxid (E172)

Vörös vas-oxid (E172)

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

PVC/PVdC/Alu buboréksomagolásban:  
24 hónap

Alu/Alu buboréksomagolásban:  
2 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

PVC/PVdC/Alu buboréksomagolásban:  
Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Alu/Alu buboréksomagolásban:  
Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

PVC/PVdC/Alu vagy Alu/Alu buboréksomagolás.

Csomagolási egységenként 10, 30 vagy 90 filmtablettát tartalmaz.

Továbbá az Imatinib Accord 400 mg tableta adagonként perforált PVC/PVdC/Alu buboréksomagolásban 30×1, 60×1 vagy 90×1 filmtablettát tartalmazó kiszerelésben is forgalomba kerül.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

## **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések**

Nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
Nagy-Britannia

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/845/009-011  
EU/1/13/845/012-014  
EU/1/13/845/020-022

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

01-07-2013

## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## **MELLÉKLET**

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

**A. <A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG(OK) GYÁRTÓJA/GYÁRTÓI ÉS>A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A biológiai eredetű hatóanyag(ok) gyártójának/gyártóinak neve és címe

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319 Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
Nagy-Britannia

Pharmacare Premium Ltd  
HHF 003, Hal Far Industrial Estet,  
Birzebbugia, BBG 3000, Málta

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

**B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

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

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Az engedélyezés időpontjában erre a gyógyszerre vonatkozóan nem kell időszakos gyógyszerbiztonsági jelentést benyújtani. A forgalomba hozatali engedély jogosultja azonban köteles erre a gyógyszerre vonatkozóan időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket benyújtani, ha a termék szerepel a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listáján (EURD lista).

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

• **Kockázatkezelési terv**

Nem értelmezhető.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****KARTONDOBOZ A BUBORÉKCSOMAGOLÁSHOZ****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Imatinib Accord 100 mg filmtabletta

Imatinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

100 mg imatinib (imatinib-mezilát formájában) filmtablettánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

20 db filmtabletta  
60 db filmtabletta  
120 db filmtabletta  
180 db filmtabletta  
30×1 filmtabletta  
60×1 filmtabletta  
90×1 filmtabletta  
120×1 filmtabletta  
180×1 filmtabletta

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

Oralis alkalmazás. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

Adagolása kizárólag az orvos utasításai szerint.

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

PVC/PVdC/Alu buboréksomagolás:  
Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
Nagy-Britannia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/845/001-004  
EU/1/13/845/005-008  
EU/1/13/845/015-019

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Imatinib Accord 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**Buborécsomagolás**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Imatinib Accord 100 mg filmtabletta

Imatinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Accord

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KARTONDOBOZ A BUBORÉKCSOMAGOLÁSHOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib Accord 400 mg filmtabletta

Imatinib

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

400 mg imatinib (imatinib-mezilát formájában) filmtablettánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

10 db filmtabletta

30 db filmtabletta

90 db filmtabletta

30×1 filmtabletta

60×1 filmtabletta

90×1 filmtabletta

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

Oralis alkalmazás. Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Adagolása kizárólag az orvos utasításai szerint.

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

PVC/PVdC/Alu buboréksomagolás:

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
Nagy-Britannia

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/13/845/009-011  
EU/1/13/845/012-014  
EU/1/13/845/020-022

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Imatinib Accord 400 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC:  
SN:  
NN:

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTŰNTETENDŐ ADATOK**

**Buboréksomagolás**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Imatinib Accord 400 mg filmtabletta

Imatinib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Accord

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**



## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

**Imatinib Accord 100 mg filmtabletta**

**Imatinib Accord 400 mg filmtabletta**

Imatinib

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

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

### A betegtájékoztató tartalma

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

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

Az Imatinib Accord egy imatinib nevű hatóanyagot tartalmazó gyógyszer. Ez a gyógyszer a kóros sejtek szaporodását gátolja az alábbi kórképekben. Ezen kórképek a rák egyes típusait foglalják magukban.

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

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

#### A Imatinib Accord felnőttkorban az alábbi kórkép kezelésére is szolgál:

- **Mielodiszpláziás/mieloproliferatív betegségek (MDS/MPD).** Ezek a vér betegségeinek olyan csoportjai, amelyekben a vér egyes sejtjeinek száma szabályozatlanul növekedni kezd. Az Imatinib Accord gátolja e sejtek szaporodását ezen betegségek bizonyos altípusában.
- **Hipereozinofília szindróma (HES) és/vagy krónikus eozinofiliás leukémia (CEL).** Ezek a vérképzőrendszer olyan betegségei, amelyekben egyes vérsejtek (eozinofil sejtek) szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Accord gátolja e sejtek szaporodását ezen betegségek bizonyos altípusában.
- **Dermatofibroszarkóma protuberánsz (DFSP).** A DFSP a bőr alatti szövet daganatos megbetegedése, melyben egyes sejtek szabályozatlanul szaporodni kezdenek. Az Imatinib Accord e sejtek szaporodását gátolja.

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

Forduljon orvosához, amennyiben tudni szeretné, hogyan hat az Imatinib Accord, ill. miért részesül ebben a kezelésben.

## **2. Tudnivalók az Imatinib Accord szedése előtt**

Az Imatinib Accord-ot kizárólag olyan orvos írhatja fel Önnek, aki tapasztalt a vérrák és a szolid tumorok (tömör daganatok) kezelésében.

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

### **Ne szedje az Imatinib Accord-ot**

- ha allergiás az imatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Ha ez vonatkozik Önre, **közölje azt kezelőorvosával anélkül, hogy az Imatinib Accord-ot bevenné.**

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

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Imatinib Accord szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha máj-, vese- vagy szívproblémái vannak, vagy korábban bármikor voltak.
- ha levotiroxin-tartalmú gyógyszert szed, mert eltávolították a pajzsmirigyt.
- ha Önnek valaha hepatitisz B fertőzése volt vagy jelenleg fennáll annak a lehetősége. Erre azért van szükség, mert a Imatinib Accord a hepatitisz B fertőzés kiújulását válthatja ki, ami egyes esetekben halálos lehet. A betegeket kezelőorvosuk gondosan ellenőrizni fogja, hogy nem alakultak-e ki a fertőzés jelei, mielőtt a kezelést elkezdi.

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

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

Mialatt Ön szedi az Imatinib Accord-ot, kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja, hogy a gyógyszer hat-e. Vértékét és testsúlyát is rendszeresen ellenőrzik majd.

### **Gyermekek és serdülők**

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

Néhány Imatinib Accord-ot szedő gyermek vagy serdülőkorú növekedése a normálnál lassabb lehet. Az orvos a rendszeres kontrollvizsgálatok alkalmával ellenőrizni fogja a növekedést.

### **Egyéb gyógyszerek és az Imatinib Accord**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is (úgy, mint a paracetamol) és a gyógynövény készítményeket (úgy, mint az orbáncfű) is. Néhány gyógyszer egyidejű alkalmazás esetén befolyásolhatja az Imatinib Accord hatását. Növelhetik, illetve csökkenthetik az Imatinib Accord hatását, ami a mellékhatások előfordulási gyakoriságának

növekedéséhez, illetve az Imatinib Accord hatásosságának csökkenéséhez vezethet. Az Imatinib Accord ugyanígy viselkedhet néhány más gyógyszerrel szemben.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha vérrögképződést gátló gyógyszert alkalmaz.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

- Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával.
- Az Imatinib Accord nem javasolt a terhesség ideje alatt, csak ha az egyértelműen szükséges, mert károsíthatja gyermekét. Orvosa megbeszéli Önnel a terhesség ideje alatti Imatinib Accord-kezelés lehetséges kockázatait.
- A fogamzóképes életkorú nőknek hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt a kezelés időtartama alatt.
- Ne szoptasson az Imatinib Accord-kezelés időtartama alatt.
- Javasolt, hogy azok a betegek, akik aggódnak a termékenységük miatt, miközben Imatinib Accord-ot szednek, beszéljenek kezelőorvosukkal.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

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

## **3. Hogyan kell szedni az Imatinib Accord-ot?**

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

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

Ne hagyja abba az Imatinib Accord szedését, hacsak orvosa úgy nem rendelkezik. Ha nem tudja a gyógyszert az orvos által előírtaknak megfelelően szedni, vagy ha úgy érzi, hogy már nincs rá szüksége, azonnal értesítse orvosát.

### **Mennyi Imatinib Accord-ot kell bevenni?**

#### **Alkalmazása felnőtteknél**

Orvosa megmondja, hogy pontosan hány tablettát Imatinib Accord-ot kell bevennie.

#### **- Ha Önt CML miatt kezelik:**

Az Ön állapotától függően a szokásos kezdőadag vagy 400 mg vagy 600 mg:

- **400 mg**, amelyet 4 db 100 mg-os tablettát vagy 1 db 400 mg-os tablettát formájában, naponta egy alkalommal kell bevenni,
- **600 mg**, amelyet 6 db 100 mg-os tablettát vagy 1 db 400 mg-os és 2 db 100 mg-os tablettát formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.

Ha Önnek CML-je van, orvosa növelheti vagy csökkentheti a dózist attól függően, hogy Ön miként reagál a kezelésre. Amennyiben az Ön napi adagja 800 mg (8 db 100 mg-os tablettát vagy 2 db 400 mg-os tablettát), vegyen be 4 db 100 mg-os tablettát vagy 1 db 400 mg-os tablettát reggel és 4 db 100 mg-os tablettát vagy 1 db 400 mg-os tablettát este.

#### **- Ha Önt Ph-pozitív ALL miatt kezelik:**

A kezdődózis 600 mg, amelyet 6 db 100 mg-os tablettát vagy 1 db 400 mg-os és 2 db 100 mg-os tablettát formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.

#### **- Ha Önt MDS/MPD miatt kezelik:**

A kezdődózis 400 mg, amelyet 4 db 100 mg-os tablettá vagy 1 db 400 mg-os tablettá formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.

- **Ha Önt HES/CEL miatt kezelik:**

A kezdődózis 100 mg, amelyet 1 db 100 mg-os tablettá formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni. Attól függően, hogy betegsége miként reagál a kezelésre, orvosa 400 mg-ra növelheti az adagot, melyet 4 db 100 mg-os tablettá vagy 1 db 400 mg-os tablettá formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.

- **Ha Önt DFSP miatt kezelik:**

A dózis napi 800 mg, amelyet reggel 4 db 100 mg-os tablettá vagy 1 db 400 mg-os tablettá formájában és este 4 db 100 mg-os tablettá vagy 1 db 400 mg-os tablettá formájában kell bevenni.

### **Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

Az orvos megmondja, hogy mennyi Imatinib Accord tablettát kell adnia gyermekének. Az alkalmazandó Imatinib Accord mennyisége gyermeke állapotától, testsúlyától és testmagasságától függ. A gyermekeknek adandó összdózis nem lépheti túl a 800 mg-ot CML és 600 mg-ot Ph+ALL esetén. A napi adag egyszerre is, de két részre elosztva is bevehető (felét reggel, másik felét este).

### **Mikor és hogyan kell szedni az Imatinib Accord-ot?**

- **Az Imatinib Accord-ot étkezés közben vegye be.** Ez segít elkerülni az Imatinib Accord szedése alatt jelentkező gyomorpanaszokat.

**A tablettákat egészben, egy nagy pohárnyi vízzel kell lenyelni.**

Ha nem tudja lenyelni a tablettákat, feloldhatja azokat egy pohár szénsavmentes ásványvízben vagy almalében:

- Minden 100 mg-os tablettához körülbelül 50 ml folyadékot, vagy minden 400 mg-os tablettához 200 ml folyadékot használjon.
- Addig kevergesse kanállal a folyadékot, amíg teljesen fel nem oldódnak a tabletták.
- Amint teljesen feloldódtak a tabletták, igya ki teljesen a pohár tartalmát. Lehetséges, hogy a feloldódott tablettákból anyag marad vissza a pohárban.

### **Mennyi ideig szedje az Imatinib Accord-ot?**

Az Imatinib Accord-ot naponta szedje mindaddig, amíg kezelőorvosa előírja.

### **Ha az előírtnál több Imatinib Accord-ot vett be**

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

### **Ha elfelejtette bevenni az Imatinib Accord-ot**

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

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy ápolóját.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

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

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

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

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

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

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

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

- Kiterjedt, súlyos bőrkiütés, hányinger, láz, bizonyos fehérvérsejtek magas száma vagy sárga bőr vagy szemfehérje (sárgaság tünetei), kombinációja, légszomjjal, mellkasi fájdalommal/kellemetlen érzéssel, súlyosan csökkent vizeletürítéssel és szomjúsággal, stb. (ezek a kezeléssel összefüggő allergiás reakció jelei).
- Krónikus veseelégtelenség.

- A hepatitisz B fertőzés kiújulása (reaktíválódása), ha Önnek korábban hepatitisz B fertőzése (egy májfertőzés) volt.

**Azonnal forduljon kezelőorvosához,** ha a fentiek közül bármelyiket észleli!

#### **További lehetséges mellékhatások:**

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

- Fejfájás vagy fáradtság.
- Hányinger, hányás, hasmenés vagy emésztési zavarok.
- Bőrkiütés.
- Izomgörcsök, vagy ízületi-, izom- vagy csontfájdalmak.
- Duzzanat, mint a bokaduzzanat és a szemek duzzanata.
- Testsúlygyarapodás.

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

**Gyakori mellékhatások** (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

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

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

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

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

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy ápolóját. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az **V. függelékben található elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

#### **5. Hogyan kell az Imatinib Accord-ot tárolni?**

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.
- PVC/PVdC/Alu buborékcsomagolás esetén:  
Legfeljebb 30°C-on tárolandó.
- Alu/Alu buborékcsomagolás esetén:  
Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

- Ne használjon olyan készítményt, melynek csomagolása sérült, vagy bármilyen előzetes felnyitásra utaló jelet észlel.
- Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz az Imatinib Accord

- A készítmény hatóanyaga az imatinib-mezilát.  
Minden egyes 100 mg-os Imatinib Accord tabletta 100 mg imatinib-mezilátot tartalmaz.  
Minden egyes 400 mg-os Imatinib Accord tabletta 400 mg imatinib-mezilátot tartalmaz.
- Egyéb összetevők a mikrokristályos cellulóz, kroszpovidon, hipromellóz 6 cps (E464), magnézium-sztearát és vízmentes kolloid szilícium-dioxid. A tabletták bevonata hipromellóz 6 cps-t (E464), talkumot (E553b), polietilén-glikolt, sárga vas-oxidot (E172) és vörös vas-oxidot (E172) tartalmaz. A jelölő festék vörös vas-oxidot (E172), sellakot és szójalecitint tartalmaz.

### Milyen az Imatinib Accord külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Imatinib Accord 100 mg filmtabletta barnás narancssárga színű, kerek, mindkét oldalán domború filmtabletta az egyik oldalán a törővonal mellett kétoldalt az „IM” és a „T1” mélynyomásos feliratokkal ellátva, a másik oldalán pedig felirat nélkül.

Az Imatinib Accord 400 mg filmtabletta barnás narancssárga színű, ovális, mindkét oldalán domború filmtabletta az egyik oldalán a törővonal mellett kétoldalt az „IM” és a „T2” mélynyomásos feliratokkal ellátva, a másik oldalán pedig felirat nélkül.

Az Imatinib Accord 100 mg filmtabletta 20, 60, 120 és 180 filmtablettát tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba, azonban nem biztos, hogy e kiszerelések mindegyike hozzáférhető lesz az Ön országában.

Továbbá az Imatinib Accord 100 mg tabletta adagonként perforált (PVC/PVdC/Alu) buboréksomagolásban 30×1, 60×1, 90×1, 120×1 vagy 180×1 filmtablettát tartalmazó kiszerelésben is forgalomba kerül.

Az Imatinib Accord 400 mg filmtabletta 10, 30 és 90 filmtablettát tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba, azonban nem biztos, hogy e kiszerelések mindegyike hozzáférhető lesz az Ön országában.

Továbbá az Imatinib Accord 400 mg tabletta adagonként perforált (PVC/PVdC/Alu) buboréksomagolásban 30×1, 60×1 vagy 90×1 filmtablettát tartalmazó kiszerelésben is forgalomba kerül.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow,  
Middlesex, HA1 4HF  
Nagy-Britannia

### Gyártó

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow,  
Middlesex, HA1 4HF  
Nagy-Britannia

vagy  
Pharmacare Premium Ltd  
HHF 003, Hal Far Industrial Estate,  
Birzebbugia, BBG 3000, Málta

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

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