

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

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib medac 100 mg kemény kapszula  
Imatinib medac 400 mg kemény kapszula

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Imatinib medac 100 mg kemény kapszula  
100 mg imatinib (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

Imatinib medac 400 mg kemény kapszula  
400 mg imatinib (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

Ismert hatású segédanyag(ok):

Imatinib medac 100 mg kemény kapszula  
12,518 mg laktóz-monohidráatot tartalmaz kemény kapszulánként.

Imatinib medac 400 mg kemény kapszula  
50,072 mg laktóz-monohidráatot tartalmaz kemény kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Kemény kapszula.

Imatinib medac 100 mg kemény kapszula  
Narancssárga testtel és tetővel ellátott „3”-as méretű kemény kapszula.

Imatinib medac 400 mg kemény kapszula  
Karamellszínű testtel és tetővel ellátott „00”-ás méretű kemény kapszula.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Imatinib medac terápiás javallatai:

- újonnan diagnosztizált Philadelphia kromoszóma (bcr-abl) pozitív (Ph+) krónikus myeloid leukaemiás (CML) gyermekek kezelése, akiknél a csontvelő-transzplantáció elsővonalbeli kezelésként nem jön szóba.
- Ph+ CML-es, sikertelen alfa interferon-kezelés utáni krónikus fázisban, illetve akcelerált fázisban levő gyermek betegek kezelése.
- Ph+ CML-es blasztos krízisben levő felnőtt és gyermekkorú betegek 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 kezelése.
- FIP1L1-PDGFR $\alpha$  átrendeződéssel járó, előrehaladott hypereosinophilia szindrómában (HES) és/vagy krónikus eosinophiliás leukémiában (CEL) szenvedő felnőtt betegek kezelése.
- nem reszekabilis dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP), valamint recidiváló és/vagy metasztatikus DFSP-ben szenvedő, műtétre nem alkalmas felnőtt betegek kezelésére.

Az imatinib csontvelő-transzplantáció kimenetelére gyakorolt hatását még nem állapították meg.

Felnőtt és gyermekgyógyászati betegekben az imatinib hatásosságát 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.

A 400 mg-os vagy nagyobb dózisokhoz (lásd az alábbi adagolási javaslatot) a 400 mg-os (nem osztható) kapszula áll rendelkezésre.

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

Ha a beteg (pl. gyermekkorú beteg) nem tudja a kapszulákat lenyelni, annak tartalma feloldható egy pohárnyi szénsavmentes ásványvízben vagy almalében.

### Adagolás CML-es felnőttek számára

Blasztos krízisben levő felnőtt betegeknek az imatinib ajánlott adagja 600 mg/nap. Blasztos krízisről beszélünk, ha a blastsejtek száma a vérben vagy a csontvelőben  $\geq 30\%$ , 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 kezelésleállítás hatását nem tanulmányozták.

Blasztos krízisben az adag 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 ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) alapján számolandó. Krónikus, ill. akcelerált fázisú CML-ben szenvedő gyermekeknek napi  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  adag javasolt (a teljes dózis nem haladhatja meg a 800 mg-ot). Az akcelerált fázis a krónikus fázis és a blasztos krízis közötti átmeneti fázis. A terápia-rezisztencia első megnyilvánulásának tekintik. A kezelés napi egyszeri vagy alternatívaként a napi adag 2 (reggeli és esti) részre osztott bevételével 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  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ -ről  $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ -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 terápiát minden fázisban az ezen kórkép kezelésében jártas hematológus szakorvosnak kell felügyelnie.

Kezelési protokoll: a rendelkezésre álló adatok alapján az imatinib hatékonyan és biztonságosan adható újonnan diagnosztizált Ph+ ALL-es felnőtt betegeknek kemoterápiával egyidejűleg a kemoterápia indukciós, konszolidációs és fenntartó fázisában (lásd 5.1 pont) 600 mg/nap adagban. Az imatinib-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 szenvedő felnőtt betegek számára

MDS/MPD-ben szenvedő felnőtt betegeknek az imatinib 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 medián időtartama 47 hónap (24 nap - 60 hónap) volt.

#### Adagolás HES/CEL-ben szenvedő felnőtt betegek számára

HES/CEL-ben szenvedő betegeknek az imatinib 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 DFSP-ben szenvedő felnőtt betegek számára

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

#### Dózisváltoztatás mellékhatások esetén az összes javallatban, felnőtteknél és gyermekkorú betegeknek

##### *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 újrakezdhető 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:

Terápiás javallat	Neutropeniás és thrombocytopeniás toxicitás	Az adagolás módosítása
HES/CEL (kezdő adag 100 mg)	$\text{ANC} < 1,0 \times 10^9/\text{l}$ és/vagy	1. Allítsa le az imatinib-kezelést, amíg az $\text{ANC} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ és a

	thrombocytaszám < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	thrombocytaszám ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Kezdje újra az imatinib-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal.
CML krónikus fázis, MDS/MPD (kezdő adag 400 mg) HES/CEL (400 mg-os adag)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l és/vagy thrombocytaszám < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l és a thrombocytaszám ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Kezdje újra az imatinib-kezelést a korábban (tehát a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal. 3. Ha az ANC ismét < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l, és/vagy a thrombocytaszám ismét < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, az 1. pont szerint járjon el, majd az imatinib-kezelést 300 mg-ra csökkentett adaggal kezdje újra.
Gyermekekori CML krónikus fázis (340 mg/m <sup>2</sup> adagban)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l és/vagy thrombocytaszám < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l és a thrombocytaszám ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Kezdje újra az imatinib-kezelést a korábban (azaz a súlyos mellékhatás megjelenése előtt) alkalmazott adaggal. 3. Ha az ANC ismét < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l és/vagy a thrombocytaszám < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, az 1. pont szerint járjon el, majd az imatinib-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 x 10 <sup>9</sup> /l és/vagy thrombocytaszám < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopeniát nem a leukaemia okozza-e (csontvelő aspiratio vagy biopsia). 2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse az imatinib adagját 400 mg-ra. 3. Ha a cytopenia 2 héten át tart, csökkentse tovább az adagot 300 mg-ra. 4. Ha a cytopenia 4 héten át tart és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l és a thrombocytaszám ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /l lesz, majd kezdje újra a kezelést 300 mg-mal.
Gyermekekori CML akcelerált fázis és blasztos krízis (kezdő adag: 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l és/vagy thrombocytaszám < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Ellenőrizni kell, hogy a cytopeniát nem a leukaemia okozza-e (csontvelő aspiratio vagy biopsia). 2. Ha a cytopenia nem a leukaemiával kapcsolatos, csökkentse az imatinib adagját 260 mg/m <sup>2</sup> -re. 3. Ha a cytopenia 2 héten át tart, csökkentse tovább 200 mg/m <sup>2</sup> -re. 4. Ha a cytopenia 4 héten át tart és továbbra sem a leukaemiával kapcsolatos, állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l és a thrombocytaszám ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /l lesz, majd kezdje újra a kezelést 200 mg/m <sup>2</sup> -rel.
DFSP (800 mg-os adagban)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l és/vagy thrombocytaszám < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Állítsa le az imatinib-kezelést, amíg az ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l és a thrombocytaszám ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Kezdje újra az imatinib-kezelést 600 mg-os adaggal. 3. Ha az ANC ismét < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l, és/vagy a thrombocytaszám ismét < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, az 1. pont szerint járjon el, majd az imatinib-kezelést

	400 mg-ra csökkentett adaggal kezdje újra.
--	--

ANC = abszolút neutrofilszám

<sup>a</sup> legalább egy hónapos kezelés után

### Speciális populációk

*Gyermekkor 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 és DFSP-ben szenvedő gyermekek esetében nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre. HES/CEL-ben szenvedő gyermekek és serdülők esetében nincs tapasztalat.

Az imatinib biztonságosságát és hatásosságát MDS/MPD-ben, DFSP-ben, valamint HES/CEL-ben szenvedő, 18 évesnél fiatalabb gyermekek esetében klinikai vizsgálatok során nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok összefoglalása az 5.1 pontban található, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

*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 tolerálja (lásd 4.4, 4.8, és 5.2 pontok).

A májfunkció károsodás osztályozása:

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

ULN = az adott intézményben alkalmazott normál tartomány felső határa

AST = aszpartát amino-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 vizsgálatokat az imatinib farmakokinetikájára vonatkozóan időseknél. Klinikai vizsgálatokban – amelyekben több mint 20%-ban 65 éves, illetve idősebb betegek vettek részt – nem tapasztaltak jelentős, korhoz kötött farmakokinetikai különbségeket a kezelt betegeknél. Nem szükséges specifikus adagmódosítás időskorban.

### Az alkalmazás módja

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

Ha a beteg nem tudja a filmtablettát lenyelni, annak tartalma feloldható egy pohárnyi szénsavmentes vízben vagy almalében.

### **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 az imatinibet egyéb gyógyszerekkel adják egyidejűleg, számolni kell a gyógyszerkölcsonhatások kialakulásának lehetőségével. Elővigyázatosság szükséges, ha az imatinibet

proteáz-inhibitorokkal, azol típusú gombaellenes szerekkel, egyes makrolidokkal (lásd 4.5 pont), szűk terápiás indexű CYP3A4-szubsztráttal (pl. ciklosporin, pimoizid, takrolimusz, szirolimusz, 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 gyógyszerek (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 hypothyreosis 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 ismerten a májfunkció zavaraival járhat (lásd 4.5 és 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 kezelés megkezdése előtt a betegeknél a HBV fertőzöttség kivizsgálására van szükség. A májbetegségek és a hepatitis B kezelés szakértőivel kell konzultálni a kezelés megkezdése előtt a pozitív hepatitis B szerológiájú betegeknél (beleértve az aktív betegséget is), valamint olyan betegek esetében, akiknél a kezelés közben derül ki a HBV fertőzés. Az imatinib 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).

#### 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 ellenőrzésére van szükség. A szív- vagy veseelégtelenség tüneteit mutató betegeket ki kell vizsgálni, és ennek megfelelően kell kezelni.

A HES-sejtek okkult myocardialis infiltrációjával járó hypereosinophilia szindrómás (HES) betegek között egyedülálló esetekben előfordult kardiogén sokk/balkamra dysfunctio az imatinib-kezelés megkezdésekor fellépő HES-sejt degranulációval járt együtt. 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 géntrendeződéssel 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 a Imatinib medac-kezelés abbahagyása.

#### Tumor lízis szindróma

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

Beszűkült vesefunkciójú betegekben az imatinib plazma expozíciója magasabbnak tűnik, mint az egészséges vesefunkciójú betegekben. Ennek oka valószínűleg az, hogy ezen betegekben megemelkedik az imatinibet megkötő savas alfa glikoprotein (AGP) plazmaszintje. Beszűkült vesefunkciójú betegeknek 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 és serdülők

Előfordultak az imatinibet kapó gyermekeknél és serdülőkor előtt állóknál a retardált növekedés kialakulásáról szóló esetismertetések. Egy megfigyeléses vizsgálatban, 12 és 24 hónapos kezelés után, a CML-ben szenvedő gyermekgyógyászati populáció két, pubertás státusztól és nemtől független, kisebb alcsoportjában a medián testmagasságra vonatkozó standard deviációs pontszám statisztikailag szignifikáns csökkenését jelentették (melynek klinikai jelentősége bizonytalan). Az imatinib-kezelés alatt álló gyermekek növekedésének gondos ellenőrzése javasolt (lásd 4.8 pont).



## Laktóz

Az Imatinib-medac laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, Lapp laktáz-hiányban vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

## **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 típusú 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-enzimcsalád inhibitorainak egyidejű alkalmazása esetén 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  $AUC_{0-\infty}$ -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, bortezomib, 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 kockázat miatt (pl. haemorrhagia) antikoaguláns kezelésre szoruló betegeknél kumarin-származékok, például a warfarin helyett kis molekulatömegű vagy standard heparint kell kapniuk.

*In vitro* az imatinib gátolja a citokróm P450 CYP2D6 izoenzim aktivitását ahhoz hasonló koncentrációkban, mint amelyek a CYP3A4 aktivitását befolyásolják. 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 indexű CYP2D6 szubsztrátok (pl. metoprolol) esetén. Az imatinib metoprolollal kezelt betegeknél történő alkalmazásakor 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 betegeknél a levotiroxin plazma expozíciója csökkenhet imatinib egyidejű alkalmazása esetén (lásd 4.4 pont). A megfigyelt interakció

mechanizmusa azonban jelenleg nem ismert. Levotiroxin- és imatinib-kezelésben részesülő, thyroidektomizált betegeknek ezért óvatosság ajánlott.

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 gyógyszerkölcsonhatás 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 más kemoterápiás szerekkel kombinációban történő alkalmazása fokozott körültekintést igényel.

#### Gyermekek

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

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

#### Fogamzóképes korban lévő 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, az Imatinib medac-ot 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) imatinibet kapó betegekkel, valamint annak a fertilitásra és a gametogenesisre gyakorolt hatásait értékelő vizsgálatokat nem végeztek. Az imatinib-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, például szédülés, homályos látás és aluszékonyság előfordulhat. Ezért fél kell hívni a beteg figyelmét, hogy gépjárművezetéskor és gépek kezelésekor legyen óvatos.

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

#### A biztonságossági profil összefoglalása

Az előrehaladott stádiumú rosszindulatú betegségben szenvedő betegeknek számos zavaró tényezőt jelentő, 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 gyógyszernek is tulajdoníthatók.

CML-es betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatokban a vizsgálati gyógyszer szedésének kezeléssel összefüggő mellékhatások miatti abbahagyása 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 interferon kezelést követően a blasztos krízisben szenvedő betegek 5%-ában fordult elő. A GIST vizsgálatban a betegek 4%-ában kellett a vizsgálati gyógyszer szedését felfüggeszteni az imatinib okozta 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 rezekábilis 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, a kezeléssel összefüggő mellékhatások az 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, átmeneti 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 pleurális 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.

#### A 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 parazita fertőzések</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>11*</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, leukocytoclastic 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 <sup>9</sup> , arthralgia <sup>10</sup> és a csontfájdalmat <sup>10</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-foszfátázszint emelkedése
<i>Ritka:</i>	A vér amilázszint emelkedése

\*Ezeket a típusú reakciókat elsősorban a Imatinib medac-vel 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 betegeknel számoltak be. A transzformált CML a betegség krónikus fázisról akcelerált fázis (AP) vagy blasztos krízis (BC) felé történő progresszióját követően kialakult stádium.
- 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 betegekben, mint krónikus CML-ben szenvedő betegekben.
- 4) A kipurulás a GIST-ben, míg a vérzés (haematoma, haemorrhagia) a GIST-ben és a transzformált CML-ben (CML-AP és CML-BC) szenvedő betegeknel 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 betegeknel.
- 6+7) Hasfájást és gastrointestinalis vérzést a leggyakrabban GIST-ben szenvedő betegeknel figyeltek meg.
- 8) Beszámoltak néhány halálos kimenetelű májelégtelenségről, illetve májnecrosisról.
- 9) A forgalomba hozatalt követően imatinib terápia ideje alatt vagy a kezelés felfüggesztése után musculoskeletalis fájdalmat figyeltek meg.
- 10) A vázizomzat és a csontrendszer fájdalmát, és ezzel kapcsolatos eseményeket gyakrabban figyeltek meg CML-ben, mint GIST-ben szenvedő betegeknel.
- 11) Az előrehaladott betegségben, súlyos fertőzésekben, súlyos neutropeniában és egyéb súlyos kísérőbetegségekben szenvedő betegeknel végzetes kimenetelű eseteket jelentettek.

Néhány kiválasztott mellékhatás leírása:

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).

### 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 betegekkel (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 betegekkel 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 betegekben, 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.

#### 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 túlادagolás 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:

#### Felnőttek

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

1800-3200 mg (akár napi 3200 mg 6 napon keresztül): gyengeség, myalgia, emelkedett 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 és serdülők

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

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

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

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

#### Hatásmechanizmus

Az imatinib egy kis molekulájú protein-kináz 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.

#### Farmakodinámiás hatások

Az imatinib protein-kináz 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 ALL betegekből frissen izolált leukaemiás sejtek proliferációját szelektíven gátolja, és azokban apoptózist indukál.

*In vivo* a vegyület tumorellenes hatást mutat Bcr-Abl pozitív tumorsejteket alkalmazó állatmodellekben egyedüli szerként adva.

Továbbá, az imatinib hatékonyan gátolja a thrombocyta-eredetű növekedési faktor (PDGF), PDGF-R, az őssejt faktor (SCF), tirozinkináz receptorait, a c-Kit-et, és gátolja a PDGF és SCF által közvetített celluláris folyamatokat. Az MDS/MPD, a HES/CEL, valamint a DFSP patogenezeise 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 hatásosságát a teljes hematológiai és cytogenetikai válaszarány, valamint a progressziómentes túlélés határozza meg. Nem végeztek kontrollált vizsgálatokat a kezelés klinikai előnyeit (pl. a betegséggel összefüggő tünetek javulását vagy a túlélési arány növekedését) illetően.

Egy nagy, nemzetközi, nyílt, nem kontrollált fázis II. vizsgálat történt Philadelphia-kromoszóma pozitív (Ph+) blasztos krízis fázisban levő CML-es betegekkel. A klinikai vizsgálatban a betegek 38%-a 60 éves vagy ennél idősebb, 12%-a 70 éves vagy ennél idősebb volt.

Továbbá két fázis I., valamint egy fázis II. vizsgálatban kezeltek gyermekeket.

*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 hatásossági mutató a hematológiai válaszarány volt: melyet vagy a komplett hematológiai válasz, a leukaemia jeleinek hiánya, (pl. a blastsejtek eltűnése a vérből és a csontvelőből, de a komplett válasszal ellentétben a perifériás vér nem teljes normalizálódásával) vagy a krónikus CML fázisba való visszatérés jelentett. Ebben a vizsgálatban a betegek 31%-a elért hematológiai választ (a kezeletlen betegek 36%-a, az előkezelték 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 jelenleg becsült átlagos túlélés 7,7, ill. 4,7 hónap volt a korábban kezeletlen, ill. előkezelt betegekben.

#### **2. táblázat Terápiás válasz a felnőttek bevonásával végzett CML klinikai vizsgálatban**

	0102 vizsgálat 38 hónap adata myeloid blasztos krízis (n = 260) a betegek%-a (= CI <sub>95%</sub> )
--	---



Hematológiai válasz <sup>1</sup>	31% (25,2–36,8)
Komplett hematológiai válasz (CHR)	8%
Leukaemia nem mutatható ki (NEL)	5%
Visszatérés a krónikus fázisba (RTC)	18%
Nagyfokú cytogenetikai válasz <sup>2</sup>	15% (11,2–20,4)
Komplett (Megerősített <sup>3</sup> ) (95% CI)	7% (2%) [0,6–4,4]
Részleges	8%

**<sup>1</sup>Hematológiai válasz kritériumai (mindegyik megerősítve ≥ 4 hét múlva):**

**CHR:**

A 0102 vizsgálatban: [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 extramedulláris 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  
**RTC:** < 15% blast, ill. < 30% blast + promyelocyták a csontvelőben és a perifériás vérben, < 20% basophil a perifériás vérben, nincs extramedulláris betegség másutt, mint a lépben és a májban.

**<sup>2</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.

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

*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-eszkálációs fázis I. vizsgálatba. Erősen előkezelt betegek voltak, 46%-uk átesett már csontvelő-transzplantáción, illetve 73%-uk előzetesen kombinált kemoterápiát kapott. A gyermekek 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 gyermekek esetén minden korosztálynál 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 esetében (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.

### 3. 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; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. a 3., 4., 5. napon; 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; VCR 1 mg i.v. a 7. és 14. napon; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0,5 órás), a 7., 8., 14. és 15. napon; CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 órás) az 1. napon; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. a 22-25. és 29-32. napon
Konszolidációs terápia I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 órás) az 1. és 15. napon; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> per os az 1-20. napon
Konszolidációs terápia II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 órás) az 1-5. napon; 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; VCR 2 mg teljes adag i.v. az 1., 8., 15. és 22. napon; CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v. az 1. és 8. napon; Prednizon 60 mg/m <sup>2</sup> per os az 1-7. és 15-21. napon; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> per os az 1-28. napon; MTX 15 mg intrathecalis alkalmazás az 1., 8., 15. és 22. napon; Ara-C 40 mg intrathecalis alkalmazás az 1., 8., 15. és 22. napon; Metilprednizolon 40 mg intrathecalis alkalmazás az 1., 8., 15. és 22. napon
Konszolidációs 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; Mitoxantron 10 mg/m <sup>2</sup> i.v.a 3-5. napon; MTX 15 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon; 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; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v. a 3-5. napon; MTX 15 mg intrathecalis alkalmazás az 1. napon
Indukciós terápia I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> per os az 1-5. napon; VCR 2 mg i.v. a 6., 13. és 20. napon; 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; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 órás) a 28-31., 35-38. és

	42-45. napon; 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; Vindezin 3 mg/m <sup>2</sup> i.v. az 1. napon; MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 órás) az 1. napon; Etopozid 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 órás) a 4-5. napon; 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; Daunorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 órás) az 1-3. napon; Vinkrisztin 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v. az 1., 8., 15. és 21. napon; Prednizolon 60 mg/m <sup>2</sup> /nap per os
Konzolidációs terápia	Váltó kemoterápiás kezelés: nagy dózisú 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 2-3. napon, 4 cikluson keresztül
Fenntartó kezelés	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v. az 1. napon; 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; Vinkrisztin 2 mg i.v. a 4. és 11. napon; Doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 órás) a 4. napon; DEX 40 mg/nap az 1-4. és 11-14. napon, váltva az alábbi kezeléssel: MTX 1 g/m <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; 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 imatinibbel (340 mg/m<sup>2</sup>/nap), az indukciós kezelés után intenzív kemoterápiával kombinálva. Az imatinibet intermittálva adták az 1-5. kohorszokban, kohorszról-kohorszra növekvő időtartamban, és az imatinibet korábban kezdve. Az 1. kohorsz kapta a legalacsonyabb, és az 5. kohorsz kapta a legmagasabb imatinibintenzitást (az első kemoterápiás ciklusok alatt a leghosszabb a napokban mért időtartam, az imatinib folyamatos, naponkénti adagolásával). Az 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.

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

1. konszolidációs blokk (3 hét)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 1-5. nap Ifoszfamid (1,8 g/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 1-5. nap MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /dózis 3 óránként, 8 dózis/nap, iv.): 1-5. nap G-CSF (5 µg/kg, sc.): 6-15. nap vagy addig, amíg az ANC > 1500 a
---------------------------------	---

	<p>mélypont után  it. metotrexát (életkorra korigált): CSAK az 1. nap  Hármas it. kezelés (életkorra korigált): 8., 15. nap</p>
2. konszolidációs blokk (3 hét)	<p>Metotrexát (5 g/m<sup>2</sup> 24 óra alatt, iv.): 1. nap  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  Hármas it. kezelés (életkorra korigált): 1. nap  ARA-C (3 g/m<sup>2</sup>/dózis 12 óránként x 4, iv.): 2. és 3. nap  G-CSF (5 µg/kg, sc.): 4-13. nap vagy addig, amíg az ANC &gt; 1500 a mélypont után</p>
1. reindukciós blokk (3 hét)	<p>VCR (1,5 mg/m<sup>2</sup>/nap, iv.): 1., 8. és 15. nap  DAUN (45 mg/m<sup>2</sup>/nap bólus, iv.): 1. és 2. nap  CPM (250 mg/m<sup>2</sup>/dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap  PEG-ASP (2500 NE/m<sup>2</sup>, im.): 4. nap  G-CSF (5 µg/kg, sc.): 5-14. nap vagy addig, amíg az ANC &gt; 1500 a mélypont után  Hármas it. kezelés (életkorra korigált): 1. és 15. nap  DEX (6 mg/m<sup>2</sup>/nap, p.o.): 1-7. és 15-21. nap</p>
1. intenzifikációs blokk (9 hét)	<p>Metotrexát (5 g/m<sup>2</sup> 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap  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  Hármas it. kezelés (életkorra korigált): 1. és 22. nap  VP-16 (100 mg/m<sup>2</sup>/nap, iv.): 22-26. nap  CPM (300 mg/m<sup>2</sup>/nap, iv.): 22-26. nap  MESNA (150 mg/m<sup>2</sup>/nap, iv.): 22-26. nap  G-CSF (5 µg/kg, sc.): 27-36. nap vagy addig, amíg az ANC &gt; 1500 a mélypont után  ARA-C (3 g/m<sup>2</sup>, 12 óránként, iv.): 43. 44. nap  L-ASP (6000 NE/m<sup>2</sup>, im.): 44. nap</p>
2. reindukciós blokk (3 hét)	<p>VCR (1,5 mg/m<sup>2</sup>/nap, iv.): 1., 8. és 15. nap  DAUN (45 mg/m<sup>2</sup>/nap bólus, iv.): 1. és 2. nap  CPM (250 mg/m<sup>2</sup>/dózis 12 óránként, 4 dózis, iv.): 3. és 4. nap  PEG-ASP (2500 NE/m<sup>2</sup>, im.): 4. nap  G-CSF (5 µg/kg, sc.): 5-14. nap vagy addig, amíg az ANC &gt; 1500 a mélypont után  Hármas it. kezelés (életkorra korigált): 1. és 15. nap  DEX (6 mg/m<sup>2</sup>/nap, p.o.): 1-7. és 15-21. nap</p>
2. intenzifikációs blokk (9 hét)	<p>Metotrexát (5 g/m<sup>2</sup> 24 óra alatt, iv.): 1. és 15. nap  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  Hármas it. kezelés (életkorra korigált): 1. és 22. nap  VP-16 (100 mg/m<sup>2</sup>/nap, iv.): 22-26. nap  CPM (300 mg/m<sup>2</sup>/nap, iv.): 22-26. nap  MESNA (150 mg/m<sup>2</sup>/nap, iv.): 22-26. nap  G-CSF (5 µg/kg, sc.): 27-36. nap vagy addig, amíg az ANC &gt; 1500 a mélypont után  ARA-C (3 g/m<sup>2</sup>, 12 óránként, iv.): 43., 44. nap  L-ASP (6000 NE/m<sup>2</sup>, im.): 44. nap</p>
Fenntartó kezelés (8 hetes ciklusok) 1–4. ciklus	<p>MTX (5 g/m<sup>2</sup> 24 óra alatt, iv.): 1. nap  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  Hármas it. kezelés (életkorra korigált): 1., 29. nap  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  6-MP (75 mg/m<sup>2</sup>/nap, p.o.): 8-28. nap  Metotrexát (20 mg/m<sup>2</sup>/hét, p.o.): 8., 15., 22. nap  VP-16 (100 mg/m<sup>2</sup>, iv.): 29-33. nap  CPM (300 mg/m<sup>2</sup>, iv.): 29-33. nap  MESNA iv., 29-33. nap</p>

	G-CSF (5 µg/kg, sc.): 34-43. nap
Fenntartó kezelés (8 hetes ciklusok) 5. ciklus	Koponya irradiáció (csak az 5. blokkban) 12 Gy 8 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS1 és CNS2 stádiumban van 18 Gy 10 frakcióban, minden olyan betegnél, aki a diagnózis pillanatában CNS3 stádiumban van VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 1., 29. nap DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap 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 elkezdni.) Metotrexát (20 mg/m <sup>2</sup> /hét, p.o.): 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap
Fenntartó kezelés (8 hetes ciklusok) 6-12. ciklus	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /nap, iv.): 1., 29. nap DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /nap, p.o.): 1-5.; 29-33. nap 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /nap, p.o.): 1-56. nap Metotrexát (20 mg/m <sup>2</sup> /hét, p.o.): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43., 50. nap

G-CSF = granulocytá kolónia stimuláló faktor, VP-16 = etopozid, MTX = metotrexát, iv. = intravénás, sc. = subcutan, it. = intrathecalis, p.o. = *per os*, im. = 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 betegeknel összhangban vannak az imatinib biztonságossági profiljával.

*Recidiváló/refrakter Ph+ ALL:* Imatinib monoterápiát alkalmazva recidiváló/refrakter Ph+ ALL-es betegekben, a terápiás válasz szempontjából értékelhető a 411 betegből 53 betegben 30%-os hematológiai válaszarányt (9% komplett) és 23%-os nagyfokú cytogenetikai válaszarányt értek el. (Fontos megjegyezni, hogy a 411 betegből 353-at egy kiterjesztett gyógyszerhozzáférési program keretében 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 a javallatban az imatinib alkalmazásáról nagyon kevés tapasztalat áll rendelkezésre. Ezek a tapasztalatok a hematológiai és a cytogenetikai válaszarányokon alapulnak. Nem végeztek klinikai előnyt vagy a túlélés javulását igazoló kontrollt 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 medac-kal kezelték, egy obszervációs regisztert (L2401-vizsgálat) hoztak létre. Az ebbe a regiszterbe bevont 23 beteg 264 mg-os medián napi dózisban kapott Imatinib medac-ot (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-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 betegeknél 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 beteg kezeltek napi 400 mg imatinibbel, míg a másik 3 beteg kisebb adagot kapott. Tizenegy betegben mutattak ki PDGFR génátrendeződést, akik közül 9-nél jelentkezett CHR és egyénél 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. Tizenegy 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 betegeknél 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. Harmincöt 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 betegeknél 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 imatinib adagja napi 400 mg (4 eset) vagy 800 mg (1 eset) volt. A gyermekkorú betegek napi dózisa 400 mg/m<sup>2</sup> volt, amit

később napi 520 mg/m<sup>2</sup>-re emeltek. Az öt (5) reagáló betegből 3 teljes választ, 2 részleges választ adott. A szakirodalomban közölt esetekben a kezelés időtartamának mediánértéke 4 hét és több mint 20 hónap között volt. A t(17:22)[(q22;q13)] transzlokáció vagy ennek génproduktuma kimutatható volt az imatinib-kezelésre reagáló betegek csaknem mindegyikénél.

DFSP-ben szenvedő gyermekgyógyászati betegekkel nincsenek kontrollos 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* kísérletek alapján az imatinib plazmafehérjéhez való kötődése klinikailag használatos koncentrációkban 95%-os, elsősorban albuminhoz és alfa-glikoproteinsavhoz kötődik, kevésbé a lipoproteinhez.

### Biotranszformáció

A fő keringő metabolitja emberben az N-demetilált piperazin származék, ami az anyavegyületéhez hasonló *in vitro* hatásosságot 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 (lásd 4.5 pont).

*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<sub>i</sub> = 34,7 µM) kompetitív gátlásának eredményeképpen gátolja a paklitaxel metabolizmusát. Ez a K<sub>i</sub> 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 visszamerésével a <sup>14</sup>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 önkénteseknél orális alkalmazás után a  $t_{1/2}$  körülbelül 18 óra volt, ami alátámasztja a napi egyszeri adagolás megfelelőségét. 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 az eloszlási térfogatot az életkor valamelyest befolyásolja (12% növekedés > 65 évesek körében). Ezt a különbséget nem tartják klinikailag jelentősnek. 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

Gyermekeknél az imatinib orális alkalmazást követően – a felnőttekhez hasonlóan – gyorsan felszívódott a fázis I. és fázis II vizsgálatokban egyaránt. Gyermekekben a 260, ill. 340 mg/m<sup>2</sup>/nap adagolás ugyanolyan expozíciót eredményezett, 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 dózisú 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-közepesen súlyos 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 hiperplasiával.



Két hétig kezelt majmokban vesetoxicitást észleltek, a vesetubulusok focalis mineralisációjával és dilatációjával, valamint tubularis nephrosissal. Ezek közül több majomban megnövekedett karbamid-nitrogén (BUN) és kreatininszint volt észlelhető. Patkányokban, 13 hetes vizsgálatban, > 6 mg/ttkg dózisok alkalmazása mellett a vesepapilla és a húgyhólyag transitionális 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 olyan szérumkoncentrációt, amely mellett nem észlelhető kedvezőtlen hatás (NOAEL – no observed adverse effect level). Ezekben az állatokban a kezelés a normálisan szuppresszált maláriafertőzés rosszabbodását eredményezte.

Az imatinib nem bizonyult genotoxikusnak *in vitro* baktériumsejt tesztben (Ames teszt), *in vitro* emlőssejt tesztben (egér lymphoma) és *in vivo* patkány micronucleus tesztben. Pozitív genotoxikus hatást figyeltek meg az imatinib esetében egy *in vitro* emlőssejt tesztben (kínai hörcsög ovarium) a clastogenicitás tekintetében (chromosoma aberratio) 125 µg/ml koncentrációjú 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 napon alkalmazott 60 mg/ttkg dózis alkalmazásakor, ami körülbelül megfelel a testfelületre számított 800 mg/nap maximális klinikai dózishoz, a testicularis és epididymalis tömeg, valamint a mozgó spermiumok arányának csökkenését észlelték. Mindez ≤ 20 mg/ttkg alkalmazott dózisban nem volt megfigyelhető. Kutyaokban, ha az orális dózis ≥ 30 mg/ttkg, a spermatogenesis csekélytől mérsékelt fokig terjedő csökkenését figyelték meg. Amikor nőstény patkányokat kezeltek a párosodást megelőző 14 napon és a 6. gestációs 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 ≤ 20 mg/ttkg esetén nem észlelhető.

Egy, a patkányokban végzett orális pre-, ill. postnatalis fejlődési vizsgálatban vörös hüvelyi folyás mutatkozott a 14. vagy a 15. gestációs napon a 45 mg/ttkg/nap adagot kapó csoportban. Ugyanezen adagon a halvaszületési arány és az első négy napon 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 ≥ 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 frontális csontok hiánya/hiányos kifejlődése és a parietalis csontok hiánya. Ezek a hatások nem voltak észlelhetők ≤ 30 mg/ttkg adagokban.

A fiatal patkányokon végzett fejlődés-toxicológiai vizsgálatban (az ellést követő 10. naptól a 70. napig) nem azonosítottak új célszerveket a felnőtt patkányoknál ismert célszervekhez képest. A fiatal patkányokon végzett toxicológiai vizsgálatban a gyermekeknek javasolt legnagyobb dózis (340 mg/m<sup>2</sup>) melletti átlagos expozíció 0,3-2-szeresének megfelelő dózisok esetében a fejlődést befolyásoló hatásokat, illetve késleltetett hüvely-megnyílást és praeputium-elválást észleltek. Ezen felül, a fiatal állatoknál (az elválástól kezdődő időszak körül) mortalitást észleltek a gyermekeknek javasolt legnagyobb dózis (340 mg/m<sup>2</sup>) melletti átlagos expozíció kb. 2-szeresének megfelelő dózisok esetében.

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 mellékpajzsmirigyeket, a mellékvesét és a nem mirigyes gyomrot érintették.

Praeputium- és clitoris-mirigy papillomák/carcinomák kialakulását 30 mg/kg/nap dózistól kezdődően észlelték, amely megfelel a 400 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 0,5-szörösének, vagy a 800 mg/nap humán expozíció (AUC-n alapuló) körülbelül 0,3-szörösének, illetve gyermekekben a 340 mg/m<sup>2</sup>/nap expozíció (AUC-n alapuló) 0,4-szeresének. 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 mirigyes 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-szeresének, illetve gyermekekben a 340 mg/m<sup>2</sup>/nap expozíció (AUC-n alapuló) 1,2-szeresének. A nem észlelhető hatásszint (NOEL) 30 mg/kg/nap volt.

Még nem tisztázott a patkány karcinogenitási vizsgálat során megfigyelt jelenségek mechanizmusa, valamint ezek jelentősége az emberre nézve.

A korábbi preklinikai vizsgálatok során nem észlelt, nem neoplastikus jellegű elváltozások a cardiovascularis rendszert, a hasnyálmirigyeket, 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**

#### Imatinib medac 100 mg kemény kapszula

##### Kapszula tartalma

kroszpovidon (A típusú)

laktóz-monohidrát

magnézium-sztearát

##### Kapszulatok

zselatin

sárga vas-oxid (E172)

titán-dioxid (E171)

vörös vas-oxid (E172)

#### Imatinib medac 400 mg kemény kapszula

##### Kapszula tartalma

kroszpovidon (A típusú)

laktóz-monohidrát

magnézium-sztearát

##### Kapszulatok

zselatin

sárga vas-oxid (E172)

titán-dioxid (E171)

vörös vas-oxid (E172)

fekete vas-oxid (E172)

## **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

## **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év

## **6.4 Különleges tárolási előírások**

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

## **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Imatinib medac 100 mg kemény kapszula

PA-alumínium/PVC/alumínium buboréksomagolás.

60 db kemény kapszulát tartalmazó csomag.

Imatinib medac 400 mg kemény kapszula

PA-alumínium/PVC/alumínium buboréksomagolás.

30 db kemény kapszulát tartalmazó csomag.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

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

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

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

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Németország

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

Imatinib medac 100 mg kemény kapszula

EU/1/13/876/001

Imatinib medac 400 mg kemény kapszula

EU/1/13/876/002

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

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2013. szeptember 25.

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

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

## **II. MELLÉKLET**

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

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

### A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparaten mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
NÉMETORSZÁG

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5  
95-200 Pabianice  
Lengyelország

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

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

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

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

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

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

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

### **• Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

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

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Imatinib medac 100 mg kemény kapszula  
imatinib

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg imatinib (mezilát formájában) kemény kapszulánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.  
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót!

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

60 db kemény kapszula.

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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**

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

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

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Németország

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

EU/1/13/876/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy. sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Imatinib medac 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**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Imatinib medac 100 mg kemény kapszula  
imatinib

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

medac GmbH

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KARTONDOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Imatinib medac 400 mg kemény kapszula  
imatinib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

400 mg imatinib (mezilát formájában) kapszulánként.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Laktóz-monohidrátot tartalmaz.  
További információkért olvassa el a betegtájékoztatót!

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

30 db kemény kapszula.

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

**8. LEJÁRATI IDŐ**

Felhasználható:

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

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**

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

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

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Németország

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

EU/1/13/876/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy. sz.:

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Imatinib medac 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 FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Imatinib medac 400 mg kemény kapszula  
imatinib

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

medac GmbH

**3. LEJÁRATI IDŐ**

Felh.:

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Gy.sz.:

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

**Imatinib medac 100 mg kemény kapszula**  
**Imatinib medac 400 mg kemény kapszula**  
imatinib

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

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

### A betegájékoztató tartalma

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

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

Az Imatinib medac 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 medac felnőtt-, gyermek- és serdülőkorban az alábbi kórkép kezelésére szolgál:**

- **Krónikus mieloid leukémia (CML) blasztos krízisben.** 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. Az Imatinib medac gátolja ezen sejtek szaporodását. A blasztos krízis a betegség legelőrehaladottabb stádiuma.
- **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 medac gátolja e sejtek szaporodását.

**Az Imatinib medac gyermek- és serdülőkorban ezenkívül az alábbi kórképek kezelésére is szolgál:**

- Újonnan diagnosztizált CML esetén azoknál a betegeknél, akiknél a csontvelő-átültetés elsővonalbeli kezelésként nem jön szóba,
- CML-es, sikertelen alfa interferon-kezelés utáni krónikus fázisban, valamint akcelerált fázisban levő betegeknél. Az akcelerált fázis a krónikus fázis és a blasztos krízis közötti átmeneti fázis. A kezeléssel szembeni rezisztencia első megnyilvánulásának tekintik.

**Az Imatinib medac felnőttkorban ezenkívül az alábbi kórképek 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 medac 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 medac 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 medac e sejtek szaporodását gátolja.

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

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

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

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

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

### **Ne szedje az Imatinib medac-ot:**

- ha allergiás az imatinibre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha ez vonatkozik Önre, **közölje azt kezelőorvosával anélkül, hogy az Imatinib medac-ot bevennie.**

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

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Imatinib medac szedése előtt beszéljen kezelőorvosával:

- ha máj-, vese- vagy szívproblémái vannak, vagy korábban bármikor voltak.
- ha levotiroxin-tartalmú gyógyszert szed, mert eltávolították a pajzsmirigyét.
- ha Önnek valaha hepatitisz B fertőzése volt vagy jelenleg fennáll annak lehetősége. Erre azért van szükség, mert a Imatinib medac 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 medac bevétele előtt közölje azt kezelőorvosával.**

**Az Imatinib medac-kezelés során azonnal értesítse kezelőorvosát,** ha hirtelen testsúlynövekedést észlel. Az Imatinib medac vízvisszatartást okozhat a szervezetében (jelentős mértékű vízvisszatartás).

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

### **Gyermekek és serdülők**

Az Imatinib medac CML-ben szenvedő gyermekek és serdülők kezelésére is szolgál. Két éves kor alatti CML-ben szenvedő gyermekek esetében nincs tapasztalat. Ph-pozitív ALL-ban szenvedő gyermekek és serdülők esetében kevés tapasztalat áll rendelkezésre.

Imatinib medac-ot szedő néhány gyermek vagy serdülőkorú esetében a normálnál lassabb lehet a növekedés. Kezelőorvosa a rendszeres kontrollvizsgálatok alkalmával ellenőrizni fogja a növekedést.



### **Egyéb gyógyszerek és az Imatinib medac**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert 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 medac hatását. Növelhetik, illetve csökkenthetik az Imatinib medac hatását, ami a mellékhatások előfordulási gyakoriságának növekedéséhez, illetve az Imatinib medac hatásosságának csökkenéséhez vezethet. Az Imatinib medac 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 medac nem javasolt a terhesség ideje alatt, csak ha az egyértelműen szükséges, mert károsíthatja gyermekét. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel a terhesség ideje alatti Imatinib medac-kezelés lehetséges kockázatait.
- A fogamzóképes életkorú nőknek hatékony fogamzásgátló módszer alkalmazása javasolt a kezelés időtartama alatt.
- Ne szoptasson az Imatinib medac-kezelés időtartama alatt, mivel az imatinib anyatejbe történő eloszlásáról kevés információk állnak rendelkezésre.
- Javasolt, hogy azok a betegek, akik aggódnak a termékenységük miatt, miközben Imatinib medac-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.

### **Az Imatinib medac laktóz-monohidrátot tartalmaz**

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

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

Kezelőorvosa azért írt fel Önnek Imatinib medac-ot, mert Ön súlyos betegségben szenved. Az Imatinib medac segíthet Önnek a betegség elleni küzdelemben.

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

Ne hagyja abba az Imatinib medac szedését, kivéve, ha kezelőorvosa erre utasítja. Ha nem tudja a gyógyszert a kezelőorvosa által előírtaknak megfelelően szedni, vagy ha úgy érzi, hogy már nincs rá szüksége, azonnal értesítse kezelőorvosát.

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

#### **Alkalmazása felnőtteknél**

Kezelőorvosa megmondja, hogy pontosan hány Imatinib medac kapszulát kell bevennie.

A CML kezelésének szokásos kezdő adagja blasztos krízis esetén 600 mg, amelyet 6 db 100 mg-os (vagy 1 db 400 mg-os és 2 db 100 mg-os) kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.

Kezelőorvosa növelheti vagy csökkentheti az adagot attól függően, hogy Ön miként reagál a kezelésre. Amennyiben az Ön napi adagja 800 mg, vegyen be 1 db 400 mg-os kapszulát reggel és 1 db 400 mg-os kapszulát este.

- **Ha Önt Ph-pozitív ALL miatt kezelik:**  
A kezdő adag 600 mg, amelyet 6 db 100 mg-os (vagy 1 db 400 mg-os és 2 db 100 mg-os) kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.
- **Ha Önt MDS/MPD miatt kezelik:**  
A kezdő adag 400 mg, amelyet 1 db 400 mg-os kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.
- **Ha Önt HES/CEL miatt kezelik:**  
A kezdő adag 100 mg, melyet 1 db 100 mg-os kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni. Attól függően, hogy betegsége miként reagál a kezelésre, kezelőorvosa 400 mg-ra növelheti az adagot, melyet 1 db 400 mg-os kapszula formájában, naponta **egy alkalommal** kell bevenni.
- **Ha Önt DFSP miatt kezelik:**  
A dózis napi 800 mg, amelyet reggel 1 db 400 mg-os kapszula és este 1 db 400 mg-os kapszula formájában kell bevenni.

#### **Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél**

Kezelőorvosa megmondja, hogy mennyi Imatinib medac kapszulát kell adnia gyermekének. Az alkalmazandó Imatinib medac mennyiség gyermeke állapotától, testsúlyától és testmagasságától függ. Gyermekek és serdülők esetében az összdózis nem haladhatja meg a 800 mg-ot CML esetén, és a 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 medac-ot?**

- **Az Imatinib medac-ot étkezés közben vegye be.** Ez segít elkerülni az Imatinib medac szedése alatt jelentkező gyomorpanaszokat.
- **A kapszulát egészben, egy nagy pohárnyi vízzel kell lenyelni.** Ne nyissa ki és ne törje össze a kapszulát, csak abban az esetben ha a beteg (pl. gyermek) nem tudja a kapszulákat lenyelni.
- Ha Ön nem tudja lenyelni a kapszulát, felnyithatja azokat, és a port beleöntheti egy pohár szénsavmentes ásványvízbe vagy almalébe.
- Ha Ön terhes, vagy fogamzóképes korú és gyermeke vagy egy nyelésre képtelen beteg számára megpróbálja felnyitni a kapszulát, kezelje óvatosan annak tartalmát, nehogy a por a szemébe vagy a bőrére kerüljön, illetve hogy elkerülje annak belégzését. A kapszula felnyitása után azonnal mosson alaposan kezet.

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

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

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

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

#### **Ha elfelejtette bevenni az Imatinib medac-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 a gondozását végző egészségügyi szakembert.

#### 4. Lehetséges mellékhatások

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

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

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

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

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

- 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, szemvérzés.
- Csípőfájdalom vagy a járás nehezítetttsége.
- 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 laboratoriumi 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.

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

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

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

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

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

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

- Étvágytalanság, testsúlycsökkenés vagy ízérzési zavarok.
- Szédülés vagy gyengeség.
- Álmatlanság (inszomnia).
- Szemváladékozás viszketéssel, vörösséggel és duzzanattal (kötőhártyagyulladás), fokozott könnyfolyás vagy homályos látás.
- Orrvérzés.
- Hasi fájdalom vagy haspuffadás, fokozott bélgáztermelés, gyomorégés vagy székrekedés.
- Viszketés.
- Szokatlan hajhullás vagy hajritkulás.
- Kéz- és lábfejszibbadás.
- Szájfekély.
- Ízületi fájdalom duzzadással.
- Szájszárazság, bőrszárazság vagy szemszárazság.
- A bőr érzékenységének 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.
- A hepatitisz B fertőzés kiújulása (reaktíválódása), ha Önnek korábban hepatitisz B fertőzése (egy májfertőzés) volt.

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

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a 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 medac-ot tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A buboréksomagoláson és dobozon feltüntetett lejárati idő (Felhasználható vagy Felh.) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert.

Legfeljebb 30°C-on tárolandó.

Ne használjon olyan készítményt, melynek csomagolása sérült, vagy felnyitás jelei láthatók rajta. 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 medac?**

- A készítmény hatóanyaga az imatinib (mezilát formájában).  
Minden egyes 100 mg-os Imatinib medac kemény kapszula 100 mg imatinibet tartalmaz (mezilát formájában).  
Minden egyes 400 mg-os Imatinib medac kapszula 400 mg imatinibet tartalmaz (mezilát formájában).
- Egyéb összetevők a kroszpovidon (A típusú), laktóz-monohidrát, magnézium-sztearát.  
A kapszulahéj a 100 mg-os kapszula esetében zselatint, sárga vas-oxidot (E172), titán-dioxidot (E171) és vörös vas-oxidot (E172) tartalmaz.  
A kapszulahéj a 400 mg-os kapszula esetében zselatint, sárga vas-oxidot (E172), titán-dioxidot (E171), vörös vas-oxidot (E172) és fekete vas-oxidot (E172) tartalmaz.

### **Milyen az Imatinib medac külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az Imatinib medac 100 mg kemény kapszula „3-as” méretű narancssárga testtel és tetővel ellátott zselatinkapszula.

Az Imatinib medac 400 mg kemény kapszula „00-ás” méretű karamell színű testtel és tetővel ellátott zselatinkapszula.

Az Imatinib medac 100 mg kapszula buboréksomagolásban, 60 db kapszulát tartalmazó csomagban kerül forgalomba.

Az Imatinib medac 400 mg kapszula buboréksomagolásban, 30 db kapszulát tartalmazó csomagban kerül forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Németország

### **Gyártó**

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
Marszałka Józefa Piłsudskiego 5  
95-200 Pabianice  
Lengyelország

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Németország

### **A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**

**Egyéb információforrások**

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