

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imatinib medac 100 mg kapsułki twarde
Imatinib medac 400 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Imatinib medac 100 mg kapsułki twarde

Jedna kapsułka twarda zawiera 100 mg imatynibu (w postaci metanosulfonianu).

Imatinib medac 400 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 400 mg imatynibu (w postaci metanosulfonianu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Imatinib medac 100 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 12,518 mg laktozy jednowodnej.

Imatinib medac 400 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka twarda zawiera 50,072 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Imatinib medac 100 mg kapsułki twarde

Kapsułka o wymiarze „3” z pomarańczowymi korpusem i wieczkiem.

Imatinib medac 400 mg kapsułki twarde

Kapsułka o wymiarze „00” z kremowymi korpusem i wieczkiem.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Imatinib medac jest wskazany w leczeniu:

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

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

Nie oceniano wpływu imatynibu na wynik transplantacji szpiku.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Jeżeli konieczne jest podanie dawki 400 mg i większej (patrz poniżej, zalecenia dotyczące dawkowania), dostępna jest kapsułka (niepodzielna) zawierająca dawkę 400 mg.

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

Dla pacjentów, którzy nie są zdolni połknąć kapsułek (np. dzieci i młodzież), można przygotować zawiesinę z zawartością kapsułek w szklance niegazowanej wody mineralnej lub soku jabłkowego.

Dawkowanie w CML u dorosłych pacjentów

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

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

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

Dawkowanie w CML u dzieci i młodzieży

Dawkowanie u dzieci i młodzieży należy ustalać na podstawie powierzchni ciała (mg/m² pc.). U dzieci i młodzieży w fazie przewlekłej CML i fazie akceleracji CML zaleca się dawkę 340 mg/m² pc. na dobę (nie należy stosować całkowitej dawki w większej niż 800 mg). Faza akceleracji jest fazą przejściową pomiędzy fazą przewlekłą, a przełomem blastycznym. Faza ta jest uznawana za pierwszy

sygnał rozwoju oporności na leczenie. Produkt można podawać w postaci jednej dawki na dobę lub można podzielić dawkę dobową na dwie części – jedną podawaną rano i drugą wieczorem. Zalecenia dotyczące dawkowania opierają się danych uzyskanych ze stosowania produktu u niewielkiej liczby dzieci i młodzieży (patrz punkt 5.1 i 5.2). Brak doświadczenia w leczeniu dzieci poniżej 2 lat.

U pacjentów, u których nie występują poważne działania niepożądane oraz poważna neutropenia lub trombocytopenia niespowodowane białaczką, można rozważyć zwiększenie dawki z 340 mg/m² pc do 570 mg/m² pc na dobę (nie należy stosować całkowitej dawki większej niż 800 mg) w następujących przypadkach: postęp choroby (na każdym jej etapie); brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia; brak odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia; lub utrata osiągniętej uprzednio odpowiedzi hematologicznej i (lub) cytogenetycznej. Po zwiększeniu dawki należy uważnie obserwować pacjentów, ponieważ jej zwiększenie może spowodować zwiększenie częstości występowania działań niepożądanych.

Dawkowanie w Ph+ ALL u dorosłych pacjentów

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

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

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

Dawkowanie w Ph+ ALL u dzieci

Dawkowanie u dzieci należy ustalać na podstawie powierzchni ciała (mg/m² pc.). U dzieci z Ph+ ALL zaleca się dawkę dobową w wysokości 340 mg/m² pc. (nie należy stosować dawki całkowitej większej niż 600 mg).

Dawkowanie w MDS/MPD u dorosłych pacjentów

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

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

Dawkowanie w HES/CEL u dorosłych pacjentów

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

Można rozważyć zwiększanie dawki ze 100 mg do 400 mg przy braku reakcji niepożądanych na lek, jeśli badania wykażą niewystarczającą odpowiedź na leczenie.

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

Dawkowanie w DFSP u dorosłych pacjentów

Zalecana dawka imatynibu u pacjentów z DFSP wynosi 800 mg/dobę.

Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane dla wszystkich wskazań u pacjentów dorosłych, dzieci i młodzieży

Pozahematologiczne działania niepożądane

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

Jeśli stężenie bilirubiny przekroczy 3-krotnie górną granicę normy lub aktywność aminotransferaz wątrobowych przekroczy 5-krotnie górną granicę normy należy zaprzestać podawania imatynibu do

czasu, gdy stężenie bilirubiny będzie mniejsze niż 1,5-krotna wartość górnej granicy normy, a aktywność aminotransferaz będzie mniejsza niż 2,5-krotna wartość górnej granicy normy. Leczenie imatynibem można kontynuować stosując zmniejszone dawki dobowe.

U dorosłych dawkę należy zmniejszyć z 400 mg do 300 mg lub z 600 mg do 400 mg, lub z 800 mg do 600 mg, a u dzieci i młodzieży z 340 mg /m² pc do 260 mg /m² pc. na dobę.

Hematologiczne działania niepożądane

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

Dostosowanie dawki u pacjentów z neutropenią i trombocytopenią:

Wskazanie kliniczne	Toksyczność związana z neutropenią oraz trombocytopenią	Zmiana dawkowania
HES/CEL (dawka początkowa 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l i (lub) płytki krwi < 50 x 10 ⁹ /l	1. Przerwać podawanie imatynibu aż do chwili, gdy ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l i płytki krwi ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Ponownie rozpocząć leczenie imatynibem w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego).
CML w fazie przewlekłej, MDS/MPD (dawka początkowa 400 mg) HES/CEL (po dawce 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l i (lub) płytki krwi < 50 x 10 ⁹ /l	1. Przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l i płytki krwi ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Ponownie rozpocząć leczenie imatynibem w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego). 3. W przypadku ponownego zmniejszenia ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l i (lub) płytek krwi < 50 x 10 ⁹ /l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania imatynibu w dawce zmniejszonej do 300 mg.
CML w fazie przewlekłej u dzieci i młodzieży (po dawce 340 mg /m ² pc.)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l i (lub) płytki krwi < 50 x 10 ⁹ /l	1. Przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l i płytki krwi ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Ponownie rozpocząć leczenie imatynibem w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego). 3. W przypadku ponownego zmniejszenia ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l i (lub) płytek krwi < 50 x 10 ⁹ /l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania imatynibu w dawce zmniejszonej do 260 mg /m ² pc.
CML w fazie akceleracji i przełomu blastycznego i Ph+ ALL (dawka początkowa 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l i (lub) płytki krwi < 10 x 10 ⁹ /l	1. Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest spowodowany białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja). 2. Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę imatynibu do 400 mg. 3. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dawkę należy zmniejszyć do 300 mg. 4. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 4 tygodni i nadal nie jest spowodowany

		białaczką, należy przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ i płytki krwi $\geq 20 \times 10^9/l$. Następnie, należy ponownie podjąć leczenie podając dawkę 300 mg.
CML w fazie akceleracji i przełomu blastycznego u dzieci i młodzieży (dawka początkowa 340 mg /m ² pc.)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l i (lub) płytki krwi < 10 x 10 ⁹ /l	1. Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest spowodowany białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja). 2. Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę imatynibu do 260 mg /m ² pc. 3. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dawkę należy zmniejszyć do 200 mg /m ² pc. 4. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 4 tygodni i nadal nie jest spowodowany białaczką, należy przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ i płytki krwi $\geq 20 \times 10^9/l$. Następnie, należy ponownie podjąć leczenie podając dawkę 200 mg /m ² pc.
DFSP (w dawce 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l i (lub) płytki krwi < 50 x 10 ⁹ /l	1. Przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i płytki krwi $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Wznowić leczenie imatynibem w dawce 600 mg. 3. W razie ponownego zmniejszenia ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l i (lub) płytek krwi < 50 x 10 ⁹ /l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania imatynibu w dawce zmniejszonej do 400 mg.
ANC (ang. Absolute Neutrophil Count) = bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych ^a występujące po co najmniej 1 miesiącu leczenia		

Szczególne populacje pacjentów

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

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności imatynibu u dzieci w wieku od 0 do 18 lat z MDS/MPD, DFSP oraz HES/CEL. Aktualne, opublikowane dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale brak zaleceń dotyczących dawkowania.

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

Klasyfikacja zaburzeń wątroby:

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

GGN = górna granica normy w danej instytucji

AspAT = aminotransferaza asparaginianowa

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

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

Sposób podawania

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

Dla pacjentów, którzy nie są zdatni do połknięcia kapsułek (np. dzieci i młodzież), można przygotować zawiesinę z zawartością kapsułek w szklance niegazowanej wody mineralnej lub soku jabłkowego.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku stosowania imatynibu równocześnie z innymi produktami leczniczymi istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji. Należy zachować ostrożność podczas stosowania imatynibu z inhibitorami proteaz, azolami o działaniu przeciwgrzybicznym, niektórymi makrolidami (patrz punkt 4.5), substratami CYP3A4 o wąskim oknie terapeutycznym (np. cyklosporyna, pimozyd, takrolimus, syrolimus, ergotamina, diergotamina, fentanyl, alfentanyl, terfenadyna, bortezomib, docetaksel, chinidyna) lub warfaryną i innymi pochodnymi kumaryny (patrz punkt 4.5).

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

Niedoczynność tarczycy

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

Hepatotoksyczność

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

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

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

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

U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym imatynibu. Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów z dodatnim wynikiem badania serologicznego w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywną chorobą) i w przypadku pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia wirusem HBV w trakcie leczenia należy skonsultować się z ekspertami ds. chorób wątroby i leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu B. Nosiciele wirusa HBV, którzy wymagają leczenia produktem leczniczym imatynibu, powinni być poddawani ścisłej obserwacji pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych aktywnego zakażenia wirusem HBV w trakcie całego okresu leczenia i przez kilka miesięcy po jego zakończeniu (patrz punkt 4.8).

Zatrzymanie płynów

U około 2,5 % pacjentów z nowo rozpoznaną CML, przyjmujących produkt leczniczy Imatinib medac występowało zatrzymanie płynów o dużym nasileniu (wysięk opłucnowy, obrzęki, obrzęk płuc, wodobrzusze, powierzchowny obrzęk). Dlatego jest wysoce wskazane regularne kontrolowanie masy ciała pacjentów. Nieoczekiwany, szybki przyrost masy ciała należy poddać szczegółowej analizie. W razie konieczności należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające i inne działania terapeutyczne. W badaniach klinicznych stwierdzono zwiększenie liczby takich przypadków u pacjentów w podeszłym wieku oraz pacjentów z chorobą serca w wywiadzie. Dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniem czynności serca.

Pacjenci z chorobami serca

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

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

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

Krwawienie z przewodu pokarmowego

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

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

Zespół rozpadu guza

Ze względu na możliwość wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS, ang. *tumour lysis syndrome*), przed rozpoczęciem leczenia imatinibem, zaleca się skorygowanie istotnego klinicznie odwodnienia oraz leczenie mające na celu zmniejszenie podwyższonego stężenia kwasu moczowego (patrz punkt 4.8).

Badania laboratoryjne

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

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

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, całkowity wpływ imatinibu zawartego w osoczu na organizm wydaje się być większy niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jest to prawdopodobnie spowodowane zwiększonym stężeniem alfa kwaśniej glikoproteiny (ang. *alpha-acid glycoprotein - AGP*), białka wiążącego imatinib, w osoczu u tych pacjentów. U pacjentów z zaburzeniami czynnością nerek należy stosować minimalną dawkę początkową. Należy zachować ostrożność w czasie leczenia pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. W przypadku nietolerancji dawkę można zmniejszyć (patrz punkt 4.2 i 5.2).

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

Dzieci i młodzież

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

Laktoza

Produkt leczniczy Imatinib medac zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie imatynibu w osoczu

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

Substancje czynne, które mogą zmniejszać stężenie imatynibu w osoczu

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

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

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

Ze względu na znane ryzyko wystąpienia krwawienia w związku ze stosowaniem imatynibu (np. krwotok), pacjenci leczeni imatynibem, u których wymagane jest stosowanie leków przeciwzakrzepowych, powinni otrzymywać heparynę niskocząsteczkową lub heparynę standardową, zamiast pochodnych kumaryny, takich jak warfaryna.

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

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

1000 mg. Nie przeprowadzono badań dotyczących większych dawek imatynibu i paracetamolu. Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie duże dawki imatynibu i paracetamolu.

U pacjentów po usunięciu gruczołu tarczowego, otrzymujących lewotyroksynę, całkowity wpływ lewotyroksyny zawartej w osoczu na organizm może zmniejszyć się w przypadku jednoczesnego stosowania imatynibu (patrz punkt 4.4). Jednakże, mechanizm obserwowanej interakcji nie jest obecnie znany. Zaleca się zachowanie ostrożności przy stosowaniu lewotyroksyny oraz imatynibu u pacjentów po usunięciu gruczołu tarczowego.

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

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą być poinformowane o konieczności stosowania skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia.

Ciąża

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

Karmienie piersią

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

Płodność

W badaniach nieklinicznych wykazano brak wpływu na płodność samców i samic szczura (patrz punkt 5.3). Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów otrzymujących imatynib, dotyczących wpływu na płodność i gametogenezę. Pacjenci otrzymujący imatynib, którzy niepokoją się o swoją płodność, powinni skonsultować się z lekarzem.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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

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

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

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

W badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży nie stwierdzono szczególnych działań niepożądanych.

Tabelaryczne zestawienie objawów niepożądanych

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

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

Działania niepożądane i częstość ich występowania przedstawiono w Tabeli 1.

Tabela 1 Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
<i>Niezbyt często:</i>	Zakażenia wirusem <i>Herpes zoster</i> , <i>Herpes simplex</i> , zapalenie nosogardła, zapalenie płuc ¹ , zapalenie zatok, zapalenie tkanki łącznej, zapalenia górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenia układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica
<i>Rzadko:</i>	Zakażenia grzybicze
<i>Częstość nieznana:</i>	Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B*
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
<i>Rzadko:</i>	Zespół rozpadu guza
<i>Częstość nieznana:</i>	Krwawienie z guza/martwica guza*
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Częstość nieznana:</i>	Wstrząs anafilaktyczny*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Bardzo często:</i>	Neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość
<i>Często:</i>	Pancytopenia, neutropenia z gorączką
<i>Niezbyt często:</i>	Trombocytoza limfopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, eozynofilia, powiększenie węzłów chłonnych
<i>Rzadko:</i>	Niedokrwistość hemolityczna
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
<i>Często:</i>	Jadłowstręt
<i>Niezbyt często:</i>	Hipokaliemia, zwiększony apetyt, hipofosfatemia, zmniejszony apetyt, odwodnienie, dna, hiperurikemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, hiponatremia
<i>Rzadko:</i>	Hiperkaliemia, hipomagnezemia
Zaburzenia psychiczne	
<i>Często:</i>	Bezsenna
<i>Niezbyt często:</i>	Depresja, osłabienie popędu płciowego, lęk
<i>Rzadko:</i>	Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Bardzo często:</i>	Ból głowy ²
<i>Często:</i>	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica
<i>Niezbyt często:</i>	Migrena, senność, omdlenia, neuropatia obwodowa, zaburzenia pamięci, rwa kulszowa, zespół niespokojnych nóg, drżenie, krwotok mózgowy
<i>Rzadko:</i>	Zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego, drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego
<i>Częstość nieznana:</i>	Obrzęk mózgu*
Zaburzenia oka	
<i>Często:</i>	Obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówek, suchość oka, nieostre widzenie
<i>Niezbyt często:</i>	Podrażnienie oka, ból oka, obrzęk oczodołu, krwotok twardówkowy, krwotok z siatkówki, zapalenie powiek, obrzęk płamki
<i>Rzadko:</i>	Zaćma, jaskra, tarcza zastoinowa
<i>Częstość nieznana:</i>	Krwotok do ciała szklistego*
Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Niezbyt często:</i>	Zawroty głowy, szum uszny, utrata słuchu
Zaburzenia serca	
<i>Niezbyt często:</i>	Kołatania, częstoskurcz, zastoinowa niewydolność serca ³ , obrzęk płuc
<i>Rzadko:</i>	Niemiarowość, migotanie przedsionków, zatrzymanie serca, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy
<i>Częstość nieznana:</i>	Zapalenie osierdzia*, tamponada serca*

Zaburzenia naczyniowe⁴	
<i>Często:</i>	Zaczerwienie twarzy, krwotok
<i>Niezbyt często:</i>	Nadciśnienie, krwiak, krwiak podtwardówkowy, zimne palce nóg i rąk, niedociśnienie, zespół Raynauda
<i>Częstość nieznana:</i>	Zakrzepica/zator*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Często:</i>	Duszności, krwawienie z nosa, kaszel
<i>Niezbyt często:</i>	Wysięk opłucnowy ⁵ , ból gardła i krtani, zapalenie gardła
<i>Rzadko:</i>	Ból związany z zapaleniem opłucnej, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, krwotok płucny
<i>Częstość nieznana:</i>	Ostra niewydolność oddechowa ^{11*} , choroba śródmiąższowa płuc*
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Bardzo często:</i>	Nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha ⁶
<i>Często:</i>	Wzdęcia, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, zapalenie żołądka
<i>Niezbyt często:</i>	Zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego ⁷ , odbijanie się, smołowate stolce, zapalenie przełyku, wodobrzusze, wrzód żołądka, krwawe wymioty, zapalenie warg, dysfagia, zapalenie trzustki
<i>Rzadko:</i>	Zapalenie okrężnicy, niedrożność jelita, stan zapalny jelita grubego
<i>Częstość nieznana:</i>	Niedrożność jelit*, perforacja przewodu pokarmowego*, zapalenie uchyłka*, poszerzenie naczyń okolicy przedodźwiernikowej żołądka - tzw. żołądek arbusowaty (GAVE)*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
<i>Często:</i>	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
<i>Niezbyt często:</i>	Hiperbilirubinemia, zapalenie wątroby, żółtaczka
<i>Rzadko:</i>	Niewydolność wątroby ⁸ , martwica wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Bardzo często:</i>	Obrzęk okołoooczodołowy, zapalenie skóry/wypryski/wysypka
<i>Często:</i>	Świąd, obrzęk twarzy, sucha skóra, rumień, łysienie, poty nocne, reakcja nadwrażliwości na światło
<i>Niezbyt często:</i>	Wysypka krostkowa, siniaki, nasilone pocenie, pokrzywka, wylew krwawy podskórny, wzmożona tendencja do występowania siniaków, skąpe owłosienie, odbarwienie skóry, złuszczone zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zapalenie mieszków włosowych, wybroczyny, łuszczyca, plamica, nadmierna pigmentacja skóry, wysypki pęcherzowe
<i>Rzadko:</i>	Ostra dermataza z gorączką i neutrofilią (zespół Sweeta), przebarwienia paznokci, obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, leukoklastyczne zapalenie naczyń, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP - acute generalised exanthematous pustulosis)
<i>Częstość nieznana:</i>	Zespół ręka-stopą*, rogowacenie liszajowate*, liszaj płaski*, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<i>Bardzo często:</i>	Skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni ⁹ , bóle stawów i bóle kości ¹⁰
<i>Często:</i>	Obrzęk stawów
<i>Niezbyt często:</i>	Sztynność stawów i mięśni
<i>Rzadko:</i>	Oslabienie mięśni, zapalenie stawów, rabdomioliza/miopatia
<i>Częstość nieznana:</i>	Martwica jałowa/martwica stawu biodrowego*, opóźnienie wzrostu u dzieci*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Niezbyt często:</i>	Ból nerki, krwiomocz, ostra niewydolność nerek, częste oddawanie moczu
<i>Częstość nieznana:</i>	Przewlekła niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
<i>Niezbyt często:</i>	Ginekomastia, zaburzenia erekcji, krwotok miesięczkowy, nieregularna

	menstruacja, zaburzenia seksualne, ból brodawek sutkowych, powiększenie piersi, obrzęk moszny
<i>Rzadko:</i>	Krwotoczne ciało żółte/krwotoczna torbiel jajnika
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
<i>Bardzo często:</i>	Zatrzymanie płynów i obrzęk, uczucie zmęczenia
<i>Często:</i>	Oslabienie, gorączka, obrzęk tkanki podskórnej, dreszcze, zeszywnienie mięśni
<i>Niezbyt często:</i>	Ból klatki piersiowej, złe samopoczucie
Badania diagnostyczne	
<i>Bardzo często:</i>	Zwiększenie masy ciała
<i>Często:</i>	Zmniejszenie masy ciała
<i>Niezbyt często:</i>	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi
<i>Rzadko:</i>	Zwiększenie aktywności amylazy we krwi

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

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

Opis wybranych działań niepożądanych:

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

Odchylenia od normy w badaniach laboratoryjnych

Hematologia

We wszystkich badaniach u pacjentów z CML obserwowano niedobór krwinek, a zwłaszcza częste występowanie neutropenii i małopłytkowości. Sugerowano, że zmiany te występują z większą częstością u pacjentów leczonych dużymi dawkami ≥ 750 mg (badania I fazy). Jednak niedobór krwinek miał także ścisły związek ze stopniem zaawansowania choroby. Częstość występowania neutropenii 3 lub 4 stopnia ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) i trombocytopenii (liczba płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$)

była 4–6 razy większa u pacjentów w przełomie blastycznym i fazie akceleracji choroby (59–64 % i 44–63 % odpowiednio dla neutropenii i małopłytkowości) w porównaniu z pacjentami z nowo rozpoznaną CML w fazie przewlekłej choroby (16,7 % neutropenia i 8,9 % trombocytopenia). U pacjentów z nowo rozpoznaną CML w przewlekłej fazie choroby neutropenię 4 stopnia ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) i trombocytopenię 4 stopnia (liczba płytek krwi $< 10 \times 10^9/l$) obserwowano odpowiednio u 3,6 % i < 1 % pacjentów. Średni czas trwania neutropenii i trombocytopenii wynosił odpowiednio 2 do 3 tygodni oraz 3 do 4 tygodni. W takich przypadkach zwykle zmniejsza się dawkę leku lub okresowo przerywa się leczenie imatynibem. Sporadycznie objawy te mogą być przyczyną rezygnacji z dalszego stosowania leku.

U dzieci i młodzieży z CML najczęściej obserwowanymi zaburzeniami były niedobory krwinek 3 lub 4 stopnia obejmujące neutropenię, trombocytopenię i anemię. Zasadniczo występowały one w czasie kilku pierwszych miesięcy leczenia.

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

Biochemia

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z dawkami większymi niż zalecana dawka lecznicza jest ograniczone. Pojedyncze przypadki przedawkowania imatynibu były zgłaszane spontanicznie i opisywane w literaturze medycznej.

W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. Na ogół zgłaszanym wynikiem w tych przypadkach było „polepszenie” lub „wyzdrowienie”. Przy różnych zakresach dawek, donoszono o następujących zdarzeniach:

Pacjenci dorośli

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor kinaz białkowych, kod ATC: L01XE01

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

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

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

Imatynib jest również inhibitorem receptorów kinaz tyrozynowych płytkopochodnego czynnika aktywacji (ang. PDGF - Platelet-Derived Growth Factor), PDGF-R i czynnika komórek pnia (ang. Stem Cell Factor - SCF), c-Kit i hamuje procesy komórkowe aktywowane przez PDGF i SCF. Istotna aktywacja receptora PDGF lub kinaz białkowo-tyrozynowych Abl w wyniku połączenia się różnych odpowiadających sobie białek lub istotne wytwarzanie PDGF są wpisane w patogenezę MDS/MPD, HES/CEL i DFSP. Imatynib hamuje przekazywanie sygnałów i proliferację komórek zależną od zaburzonej regulacji aktywności PDGFR i kinazy Abl.

Badania kliniczne w przewlekłej białaczce szpikowej

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

Przeprowadzono duże, międzynarodowe, otwarte badanie drugiej fazy, bez grupy kontrolnej, z udziałem pacjentów w przełomie blastycznym z CML z dodatnim chromosomem Philadelphia (Ph+). W badaniu klinicznym 38% pacjentów było w wieku ≥ 60 lat, a 12% pacjentów było w wieku ≥ 70 lat.

Dodatkowo, w dwóch badaniach I fazy i jednym badaniu II fazy leczono dzieci i młodzież.

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

Głównym parametrem skuteczności był wskaźnik odpowiedzi hematologicznej, określany jako całkowita odpowiedź hematologiczna, brak objawów białaczki (tzn. brak blastów w szpiku i krwi, ale bez pełnej normalizacji obrazu krwi obwodowej jak ma to miejsce w przypadku całkowitej odpowiedzi hematologicznej) lub powrót do fazy przewlekłej CML. W tym badaniu, odpowiedź hematologiczną uzyskano u 31% pacjentów (36% w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych, a 22% w grupie pacjentów uprzednio leczonych). Wskaźnik odpowiedzi hematologicznej był większy wśród pacjentów leczonych dawką 600 mg (33%), w porównaniu z pacjentami leczonymi dawką 400 mg (16 %, $p = 0,0220$). Szacuje się, że średnie przeżycie w grupie pacjentów uprzednio nieleczonych oraz pacjentów uprzednio leczonych wynosiło odpowiednio 7,7 i 4,7 miesiąca.

Tabela 2 Odpowiedź na leczenie u dorosłych uczestników badania CML

	Badanie 0102 Dane po 38 miesiącach Mieloidalny przełom blastyczny (n = 260)
	% pacjentów (CI ₉₅ %)
Odpowiedź hematologiczna ¹	31% (25,2–36,8)
Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR)	8 %
Brak objawów białaczki (NEL)	5 %
Powrót do fazy przewlekłej (RTC)	18 %
Większa odpowiedź cytogenetyczna ²	15% (11,2–20,4)
Całkowita (Potwierdzona ³) [95 % CI]	7 % (2%) [0,6–4,4]
Częściowa	8%
<p>¹Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie odpowiedzi powinny być potwierdzone po ≥ 4 tygodniach): CHR (ang. Complete Haematological Response): W badaniu 0102 [ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l, płytki krwi ≥ 100 x 10⁹/l, brak blastów we krwi, blasty w szpiku kostnym < 5 % i brak pozaszpikowych ognisk białaczki]. NEL (ang. No Evidence of Leukaemia): Kryteria jak w przypadku całkowitej CHR, ale ANC ≥ 1 x 10⁹/l, płytki krwi ≥ 20 x 10⁹/l. RTC (ang. Return to Chronic Phase): < 15 % blastów w szpiku kostnym i krwi obwodowej, < 30 % blastów + promielocytów w szpiku kostnym i krwi obwodowej, < 20 % granulocytów zasadochłonnych we krwi obwodowej, brak pozaszpikowych ognisk białaczki z wyjątkiem śledziony i wątroby.</p> <p>²Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej: Większa odpowiedź cytogenetyczna zawiera połączone wskaźniki odpowiedzi całkowitej i częściowej: odpowiedź całkowita (0 % metafaz Ph+), odpowiedź częściowa (1–35 %).</p> <p>³Całkowita odpowiedź cytogenetyczna potwierdzona drugim badaniem cytogenetycznym szpiku wykonanym co najmniej jeden miesiąc po badaniu wstępnym.</p>	

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

Dzieci i młodzież: 26 pacjentów w wieku < 18 lat z fazą przewlekłą CML (n = 11) lub z CML w przełomie blastycznym lub z Ph+ ostrymi białaczkami (n = 15) brało udział w badaniu I fazy dotyczącym ustalenia dawki. Pacjenci ci byli uprzednio bardzo intensywnie leczeni: 46 % transplantacją szpiku (BMT), a 73 % programami chemioterapii wielolekowej. Pacjenci byli leczeni imatynibem w dawce 260 mg /m² pc./dobę (n = 5), 340 mg /m² pc./dobę (n = 9), 440 mg /m² pc./dobę (n = 7) i 570 mg /m² pc./dobę (n = 5). Z 9 pacjentów w fazie przewlekłej CML i wykonanymi badaniami cytogenetycznymi 4 (44 %) i 3 (33 %) osiągnęło, odpowiednio, całkowitą i częściową odpowiedź cytogetyczną, odsetek MCyR wyniósł 77 %.

Całkowita liczba 51 pacjentów z populacji dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną i nieleczoną CML w fazie przewlekłej zostało włączonych do otwartego, wieloośrodkowego, jednoramiennego badania II fazy. Pacjenci byli leczeni imatynibem w dawce 340 mg /m² pc./dobę bez przerw przy braku toksyczności zależnej od dawki. Leczenie imatynibem powodowało szybką całkowitą odpowiedź hematologiczną (ang. CHR- complete haematological response) u 78 % dzieci i młodzieży z nowo zdiagnozowaną CML po 8 tygodniach leczenia. Wysoki współczynnik CHR u 65 % pacjentów towarzyszył całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. CCyR – complete cytogenetic response), która jest porównywalna do wyników obserwowanych u dorosłych. Ponadto, w grupie badanej

obserwowano częściową odpowiedź cytogenetyczną (ang. PCyR – partial cytogenetic response) u 16 % pacjentów, a większą odpowiedź cytogenetyczną (ang. MCyR - major cytogenetic response) u 81 % pacjentów. Większość pacjentów osiągnęło CCyR między 3 a 10 miesiącem z medianą czasu do uzyskania odpowiedzi na podstawie analizy Kaplana-Meiera, wynoszącą 5,6 miesiąca.

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

Badania kliniczne w Ph+ ALL

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

Wyniki uzyskane w populacji 211 pacjentów z nowo rozpoznaną Ph+ ALL, uczestniczących w czterech niekontrolowanych badaniach klinicznych (AAU02, ADE04, AJP01 i AUS01) są zgodne z wynikami opisanymi powyżej. Imatynib w skojarzeniu z chemioterapią indukcyjną (patrz Tabela 3) wywołał całkowitą odpowiedź hematologiczną w 93 % (u 147 z 158 pacjentów podlegających ocenie) oraz 90 % wskaźnik większej odpowiedzi cytogenetycznej (19 z 21 pacjentów podlegających ocenie). Wskaźnik całkowitej odpowiedzi molekularnej wyniósł 48 % (49 ze 102 pacjentów podlegających ocenie). Okres przeżycia bez choroby (ang. disease-free survival – DFS) oraz całkowity czas przeżycia (ang. overall survival – OS) stale przekraczały 1 rok i były zwiększone w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (DFS $p < 0,001$; OS $p < 0,0001$) w dwóch badaniach (AJP01 i AUS01).

Tabela 3 Chemioterapia stosowana w połączeniu z imatynibem

Badanie ADE10	
Faza wstępna	DEX 10 mg /m ² doustnie, dni 1-5; CP 200 mg /m ² iv., dni 3, 4, 5; MTX 12 mg dooponowo, dzień 1
Indukcja remisji	DEX 10 mg /m ² doustnie, dni 6-7, 13-16; VCR 1 mg iv., dni 7, 14; IDA 8 mg /m ² iv. (0,5 h), dni 7, 8, 14, 15; CP 500 mg /m ² iv. (1 h) dzień 1; Ara-C 60 mg /m ² iv., dni 22-25, 29-32
Konsolidacja leczenia I, III, V	MTX 500 mg /m ² iv. (24 h), dni 1, 15; 6-MP 25 mg /m ² doustnie, dzień 1-20
Konsolidacja leczenia II, IV	Ara-C 75 mg /m ² iv. (1 h), dni 1-5; VM26 60 mg /m ² iv. (1 h), dni 1-5

Badanie AAU02	
Leczenie indukcyjne (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicyna 30 mg /m ² iv., dni 1-3, 15-16; VCR 2 mg całkowita dawka iv., dni 1, 8, 15, 22; CP 750 mg /m ² iv., dni 1, 8; Prednizon 60 mg /m ² doustnie, dni 1-7, 15-21; IDA 9 mg /m ² doustnie, dni 1-28; MTX 15 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22; Metylprednizolon 40 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22
Konsolidacja leczenia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg /m ² /12 h iv.(3 h), dni 1-4; Mitoksantron 10 mg /m ² iv. dni 3-5; MTX 15 mg dooponowo, dzień 1; Metylprednizolon 40 mg dooponowo, dzień 1
Badanie ADE04	
Faza wstępna	DEX 10 mg /m ² doustnie dni 1-5; CP 200 mg /m ² iv., dni 3-5; MTX 15 mg dooponowo, dzień 1
Leczenie indukcyjne I	DEX 10 mg /m ² doustnie, dni 1-5; VCR 2 mg iv., dni 6, 13, 20; Daunorubicyna 45 mg /m ² iv., dni 6-7, 13-14
Leczenie indukcyjne II	CP 1 g /m ² iv. (1 h), dni 26, 46; Ara-C 75 mg /m ² iv. (1 h), dni 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg /m ² doustnie, dni 26-46
Konsolidacja leczenia	DEX 10 mg /m ² doustnie, dni 1-5; Windezyna 3 mg /m ² i.v., dzień 1; MTX 1,5 g /m ² iv. (24 h), dzień 1; Etopozyd 250 mg /m ² iv. (1 h) dni 4-5; Ara-C 2x 2 g /m ² iv. (3 h, q 12 h), dzień 5
Badanie AJP01	
Leczenie indukcyjne	CP 1,2 g /m ² iv. (3 h), dzień 1; Daunorubicyna 60 mg /m ² iv. (1 h), dni 1-3; Winkrystyna 1,3 mg /m ² iv., dni 1, 8, 15, 21; Prednizolon 60 mg /m ² /doba doustnie
Konsolidacja leczenia	Naprzemienna chemioterapia: duże dawki chemioterapii z MTX 1 g /m ² i.v. (24 h), dzień 1 i Ara-C 2 g /m ² i.v. (q 12 h), dni 2-3, dla 4 cykli
Podtrzymywanie remisji	VCR 1,3 g /m ² iv., dzień 1; Prednizolon 60 mg /m ² doustnie, dni 1-5
Badanie AUS01	
Leczenie indukcyjno-konsolidacyjne	Schemat Hyper-CVAD regimen: CP 300 mg /m ² iv. (3 h, q 12 h), dzień 1-3; Winkrystyna 2 mg iv., dni 4, 11; Doksorubicyna 50 mg /m ² i.v. (24 h), dzień 4; DEX 40 mg/doba w dniach 1-4 i 11-14, naprzemiennie z MTX 1 g /m ² iv. (24 h),

	dzień 1, Ara-C 1 g/m ² iv. (2 h, q 12 h), dni 2-3 (ogółem 8 kursów leczenia)
Podtrzymywanie remisji	VCR 2 mg iv. co miesiąc przez 13 miesięcy; Prednizolon 200 mg doustnie, 5 dni w ciągu miesiąca przez 13 miesięcy
Wszystkie schematy leczenia zawierają stosowanie steroidów jako profilaktykę dla ośrodkowego układu nerwowego.	
Ara-C: arabinozyd cytozyny; CP: cyklofosfamid; DEX: deksametazon; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopuryna; VM26: tenipozyd; VCR: winkrystyna; IDA: idarubicyna; iv.: dożylnie	

Dzieci i młodzież: Do badania I2301, będącego otwartym, wieloośrodkowym, nierandomizowanym sekwencyjnym badaniem kohortowym III fazy włączono w sumie 93 dzieci, młodzieży i młodych dorosłych (w wieku od 1 do 22 lat) z Ph (+) ALL, którym podawano imatynib (340 mg/m² pc./dobę) w skojarzeniu z intensywną chemioterapią po leczeniu indukcyjnym. Imatynib podawano z przerwami kohortom 1-5, zwiększając czas trwania i przyspieszając rozpoczęcie leczenia imatynibem w poszczególnych kohortach; przy czym kohorta 1 otrzymywała leczenie imatynibem o najmniejszej intensywności, a kohorta 5 otrzymywała leczenie o największej intensywności (najdłuższy czas trwania liczony w dniach z ciągłym, codziennym podawaniem imatynibu w pierwszych cyklach chemioterapii). Nieprzerwana, codzienna ekspozycja na imatynib na wczesnym etapie leczenia w skojarzeniu z chemioterapią w kohorcie 5 (n=50) spowodowała poprawę 4-letniego przeżycia bez zdarzeń (EFS) w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (n=120), która otrzymywała standardową chemioterapię bez imatynibu (odpowiednio 69,6% w porównaniu z 31,6%). Szacowane 4-letnie przeżycie całkowite (OS) w kohorcie 5 wyniosło 83,6% w porównaniu z 44,8% w historycznej grupie kontrolnej. U 20 z 50 (40%) pacjentów z kohorty 5 dokonano przeszczepienia hematopoetycznych komórek macierzystych.

Tabela 4 Schemat chemioterapii stosowany w skojarzeniu z imatynibem w badaniu I2301

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

	<p>Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 22 VP-16 (100 mg/m² pc./dobę, iv.): dni 22-26 CPM (300 mg/m² pc./dobę, iv.): dni 22-26 MESNA (150 mg/m² pc./dobę, iv.): dni 22-26 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 27-36 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru ARA-C (3 g/m² pc., co 12 godz., iv.): dni 43, 44 L-ASP (6000 j.m./m² pc., im.): dzień 44</p>
Reindukcja blok 2 (3 tygodnie)	<p>VCR (1,5 mg/m² pc./dobę, iv.): dni 1, 8 i 15 DAUN (45 mg/m² pc./dobę w bolusie, iv.): dni 1 i 2 CPM (250 mg/m² pc./dawkę co 12 godz. x 4 dawki, iv.): dni 3 i 4 PEG-ASP (2500 j.m./m² pc., im.): dzień 4 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 5-14 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 15 DEX (6 mg/m² pc./dobę, po.): dni 1-7 i 15-21</p>
Intensyfikacja blok 2 (9 tygodni)	<p>Metotreksat (5 g/m² pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dni 1 i 15 Leukoworyna (75 mg/m² pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m² pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek) iii: dni 2, 3, 16 i 17 Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 22 VP-16 (100 mg/m² pc./dobę, iv.): dni 22-26 CPM (300 mg/m² pc./dobę, iv.): dni 22-26 MESNA (150 mg/m² pc./dobę, iv.): dni 22-26 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 27-36 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru ARA-C (3 g/m² pc., co 12 godz., iv.): dni 43, 44 L-ASP (6000 j.m./m² pc., im.): dzień 44</p>
Leczenie podtrzymujące (cykle 8-tygodniowe) Cykle 1-4	<p>Metotreksat (5 g/m² pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dzień 1 Leukoworyna (75 mg/m² pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m² pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek)iii: dni 2 i 3 Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1, 29 VCR (1,5 mg/m² pc., iv.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m² pc./dobę po.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m² pc./dobę, po.): dni 8-28 Metotreksat (20 mg/m² pc./tydzień, po.): dni 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m² pc., iv.): dni 29-33 CPM (300 mg/m² pc., iv.): dni 29-33 MESNA IV dni 29-33 G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 34-43</p>
Leczenie podtrzymujące (cykle 8-tygodniowe) Cykl 5	<p>Napromienianie czaszki (tylko blok 5) 12 Gy w 8 frakcjach u wszystkich pacjentów zaklasyfikowanych jako pozostających w stanie CNS1 i CNS2 w chwili rozpoznania 18 Gy w 10 frakcjach u pacjentów zaklasyfikowanych, jako pozostających w stanie CNS3 w chwili rozpoznania VCR (1,5 mg/m² pc./dobę, iv.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m² pc./dobę, po.): days 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m²/day, po.): dni 11-56 (wstrzymanie 6-MP podczas 6-10 dni napromieniania czaszki, poczynając od dnia 1 Cyklu 5. Rozpoczęcie podawania 6-MP 1-szego dnia po zakończeniu naświetlania głowy.) Metotreksat (20 mg/m² pc./tydzień, po.): dni 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50</p>
Leczenie	<p>VCR (1,5 mg/m² pc./dobę, iv.): dni 1, 29</p>

podtrzymujące (cykle 8-tygodniowe) Cykle 6-12	DEX (6 mg/m ² pc./dobę, po.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² pc./dobę, po.): dni 1-56 Metotreksat (20 mg/m ² pc./tydzień, po.): dni 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
---	---

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

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

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

Badania kliniczne w MDS/MPD

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

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

Ponadto, donoszono o przypadkach kolejnych 24 pacjentów z MDS/MPD opisanych w 13 publikacjach. 21 pacjentów otrzymywało imatynib w dawce 400 mg na dobę, a kolejnych 3 pacjentów było leczonych mniejszymi dawkami. U 11 pacjentów wykryto rearanżacje genu PDGFR, 9 pacjentów uzyskało całkowitą odpowiedź hematologiczną (CHR), a 1 pacjent – odpowiedź częściową (PHR). Wiek tych pacjentów wynosił od 2 do 79 lat. W ostatniej publikacji przedstawiono

uaktualnione dane dotyczące 6 z 11 wspomnianych pacjentów, zgodnie z którymi wszyscy ci pacjenci pozostawali w fazie remisji cytogenetycznej (zakres 32-38 miesięcy). W tej samej publikacji opisywano dane z długoterminowej obserwacji 12 pacjentów z MDS/MPD i rearanżacjami genu PDGFR (5 pacjentów z badania B2225). Wspomniani pacjenci otrzymywali imatynib średnio przez 47 miesięcy (zakres 24 dni – 60 miesięcy). U 6 z tych pacjentów czas obserwacji w chwili obecnej przekracza 4 lata. U 11 pacjentów całkowita odpowiedź cytogenetyczna (CHR) wystąpiła szybko; u dziesięciu pacjentów anomalie cytogenetyczne ustąpiły całkowicie i obserwowano również zmniejszenie się lub zanik liczby transkryptów fuzyjnych mierzonych za pomocą RT-PCR. Odpowiedź hematologiczna i cytogenetyczna utrzymywała się odpowiednio przez 49 miesięcy (zakres 19-60) i 47 miesięcy (zakres 16-59). Całkowite przeżycie od chwili postawienia rozpoznania wynosi 65 miesięcy od chwili postawienia rozpoznania (zakres 25-234). Podawanie imatynibu pacjentom bez translokacji genów zazwyczaj nie daje poprawy.

Nie ma kontrolowanych badań z udziałem dzieci i młodzieży z MDS/MPD. W 4 publikacjach opisano pięciu (5) pacjentów z MDS/MPD i rearanżacjami genu PDGFR. Wiek tych pacjentów mieścił się w zakresie od 3 miesięcy do 4 lat, a imatynib podawano w dawce wynoszącej 50 mg na dobę lub w dawkach wynoszących od 92,5 do 340 mg/m² pc. na dobę. U wszystkich pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną, odpowiedź cytogenetyczną i (lub) odpowiedź kliniczną.

Badania kliniczne w HES/CEL

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

Nie ma kontrolowanych badań z udziałem dzieci i młodzieży z HES/CEL. W 3 publikacjach opisano trzech (3) pacjentów z HES/CEL i rearanżacjami genu PDGFR. Wiek tych pacjentów mieścił się w zakresie od 2 do 16 lat, a imatynib podawano w dawce wynoszącej 300 mg/m² pc. na dobę lub w dawkach wynoszących od 200 do 400 mg na dobę. U wszystkich pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną, całkowitą odpowiedź cytogenetyczną i (lub) całkowitą odpowiedź molekularną.

Badania kliniczne w DFSP

Przeprowadzono jedno otwarte, wielośrodkowe badanie kliniczne II fazy (badanie B2225) z udziałem 12 pacjentów z DFSP leczonych imatynibem w dawce 800 mg na dobę. Wiek pacjentów z DFSP wahał się od 23 do 75 lat. Byli to pacjenci z DFSP z przerzutami i miejscową wznową po wstępnej resekcji, którzy w chwili włączenia do badania zostali uznani za niekwalifikujących się do ponownej resekcji. Wstępne dowody skuteczności leku uzyskano na podstawie obiektywnych wskaźników odpowiedzi. Spośród 12 pacjentów włączonych do badania, u 9 uzyskano całkowitą odpowiedź, a u 8 – odpowiedź częściową. Trzech spośród pacjentów z odpowiedzią częściową zostało następnie wyleczonych za pomocą zabiegu chirurgicznego. Mediana czasu trwania leczenia w badaniu B2225 wynosiła 6,2 miesiące, maksymalnie 24,3 miesiące. Kolejnych 6 pacjentów z DFSP leczonych imatynibem, w wieku od 18 miesięcy do 49 lat opisano w 5 opublikowanych opisach przypadków. Dorosłych pacjentów opisywanych w literaturze leczono dawką 400 mg (4 przypadki) lub 800 mg (1 przypadek) imatynibu na dobę. Pacjenci pediatryczni otrzymywali Imatynib w dawce 400 mg /m²/ dobę, która została następnie zwiększona do 520 mg /m²/dobę. U pięciu (5) pacjentów uzyskano odpowiedź: u 3 – całkowitą, a u 2 – częściową. Mediana czasu trwania leczenia opisywanego w literaturze wahała się od 4 tygodni do ponad 20 miesięcy. Translokacja (17:22)(q22;q13) lub jej produkt genowy były obecne u prawie wszystkich pacjentów odpowiadających na leczenie imatynibem.

Nie ma kontrolowanych badań z udziałem dzieci i młodzieży z DFSP. W 3 publikacjach opisano pięciu (5) pacjentów z DFSP i rearanżacjami genu PDGFR. Byli to pacjenci w wieku od noworodka do 14 lat, a imatynib podawano w dawce 50 mg na dobę lub w dawkach wynoszących od 400 do 520 mg/m² pc. na dobę. U wszystkich pacjentów uzyskano częściową i (lub) całkowitą odpowiedź.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka imatynibu

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

Wchłanianie

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

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

Badania *in vitro* wykazały, że CYP3A4 jest głównym enzymem z grupy ludzkiego cytochromu P-450 biorącym udział w biotransformacji imatynibu. Z leków, które mogą być stosowane jednocześnie z

imatynibem (acetaminofen, acyklowir, allopurinol, amfoterycyna, cytarabina, erytromycyna, flukonazol, hydroksymocznik, norfloksacyna, penicylina V) tylko erytromycyna ($IC_{50}=50 \mu\text{mol/l}$) i flukonazol ($IC_{50}=118 \mu\text{mol/l}$) hamowały metabolizm imatynibu w stopniu, który może mieć kliniczne znaczenie (patrz punkt 4.5).

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

Eliminacja

W oparciu o wykrywanie związku(ów) po doustnym podaniu znakowanego ^{14}C -imatynibu stwierdzono, że około 81 % dawki wykrywane jest w ciągu 7 dni w kale (68 %) i moczu (13 %). 25 % dawki imatynibu jest wydalane w postaci nie zmienionej (5 % z moczem, 20 % z kałem), pozostałą część stanowią metabolity.

Właściwości farmakokinetyczne w osoczu

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

Farmakokinetyka populacyjna

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

Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży

Tak jak u dorosłych pacjentów, imatynib był szybko wchłaniany po podaniu doustnym dzieciom i młodzieży biorącym udział zarówno w badaniu I jak i II fazy. Zastosowanie dawkowania od 260 do 340 mg /m² pc. u dzieci i młodzieży prowadziło do takiej samej ekspozycji jak odpowiednio dawki 400 mg i 600 mg u dorosłych pacjentów. Porównanie $AUC_{(0-24)}$ w 8 i 1 dniu podawania dawki 340 mg /m² pc. wykazało 1,7-krotną kumulację po wielokrotnym podaniu raz na dobę.

W oparciu o zbiorczą analizę farmakokinetyki w populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniami hematologicznymi (CML, Ph+ ALL lub innymi zaburzeniami hematologicznymi leczonymi imatynibem) stwierdzono, że klirens imatynibu wzrasta wraz ze wzrostem powierzchni ciała (pc.). Po dokonaniu korekty względem pc. inne parametry demograficzne takie, jak wiek, masa ciała i wskaźnik masy ciała nie miały klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na imatynib. Analiza potwierdziła, że ekspozycja na imatynib u dzieci i młodzieży otrzymujących dawkę 260 mg/m² pc. raz na dobę (nie więcej niż 400 mg raz na dobę) lub 340 mg/m² pc. raz na dobę (nie więcej niż 600 mg raz na dobę) była podobna do ekspozycji u pacjentów dorosłych, którzy otrzymywali imatynib w dawce 400 mg lub 600 mg raz na dobę.

Zaburzenia czynności narządów

Imatynib i jego metabolity nie są w znaczącym stopniu wydalone przez nerki. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ekspozycja osocza na produkt leczniczy jest większa niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek. Jest ona większa średnio 1,5- do - 2-krotnie, co jest związane z 1,5-krotnym zwiększeniem w osoczu stężenia AGP, białka, z którym silnie wiąże się imatynib. Ponieważ imatynib jest tylko w nieznacznym stopniu wydalany przez nerki, klirens wolnego leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest prawdopodobnie zbliżony do obserwowanego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkty 4.2 oraz 4.4).

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

W 39-tygodniowym badaniu na małąch, dawkę NOAEL (ang. No Observed Adverse Effect Level, stężenie, przy którym nie obserwuje się występowania działań niepożądanych) ustalono na poziomie najmniejszej dawki leku 15 mg/kg, co stanowi około jedną trzecią maksymalnej dawki zalecanej u ludzi (800 mg) w przeliczeniu na powierzchnię ciała. Podawanie imatynibu powodowało pogorszenie normalnie zahamowanego przewlekłego zakażenia malarią u tych zwierząt.

Imatynib nie miał działania genotoksycznego w badaniach *in vitro* z zastosowaniem komórek bakteryjnych (test Ames), w badaniu *in vitro* z zastosowaniem komórek ssaków (chłoniaka mysiego) i *in vivo* w mikrojądrowym teście u szczurów. Pozytywne efekty genotoksyczności uzyskano dla imatynibu w badaniu *in vitro* komórek ssaków (komórki jajnika chomika chińskiego) wykrywającym działanie klastogenne (aberracje chromosomowe) w czasie aktywności metabolicznej przy stężeniu 125 $\mu\text{g/ml}$.

Dwa z produktów pośrednich procesu wytwarzania, obecnych w produkcie końcowym, miało działanie mutagenne w teście Ames. Jeden z nich miał również działanie mutagenne w teście z zastosowaniem komórek chłoniaka mysiego.

W badaniach wpływu na płodność, u samców szczurów otrzymujących 60 mg/kg imatynibu przez 70 dni przed kojarzeniem, masa jąder i najądrzy oraz procent ruchliwych plemników były zmniejszone. Dawka ta jest zbliżona do maksymalnej zalecanej dawki klinicznej (800 mg/dobę) w przeliczeniu na powierzchnię ciała. Podobnego działania nie obserwowano w dawkach ≤ 20 mg/kg.

Nieznaczne do umiarkowanego zmniejszenie spermatogenezy obserwowano u psów po podaniu dawek doustnych ≥ 30 mg/kg. Nie stwierdzono wpływu na przebieg kojarzenia i liczbę ciężarnych samic szczurów w grupie otrzymującej imatynib między 14 dniem przed kojarzeniem do 6 dnia potencjalnej ciąży. Po podaniu dawki 60 mg/kg u samic szczurów stwierdzono istotne zwiększenie poimplantacyjnych utrat płodów i zmniejszenie liczby żywych płodów. Nie stwierdzono takiego działania po podaniu dawek ≤ 20 mg/kg.

W badaniu przed- i pourodzeniowego rozwoju u szczurów stwierdzono czerwoną wydzielinę z pochwy w 14 lub 15 dniu ciąży, w grupie otrzymującej doustnie dawkę 45 mg/kg mc./dobę. Po podaniu tej samej dawki liczba urodzonych martwych młodych oraz tych, które padły między 0 i 4 dniem po porodzie była zwiększona. U młodych pokolenia F₁, ta sama dawka spowodowała zmniejszenie średniej masy ciała od porodu do końca badania, a liczba młodych osiągających stadium odwiedzenia napletka była nieznacznie zmniejszona. Płodność w pokoleniu F₁ nie była zmieniona, ale zwiększyła się liczba resorpcji i zmniejszyła liczba żywych płodów po podaniu dawki 45 mg/kg mc./dobę. Dawka NOEL zarówno dla matek potomstwa jak i pokolenia F₁ wynosiła 15 mg/kg mc./dobę (jedna czwarta maksymalnej dawki stosowanej u ludzi, czyli 800 mg).

Imatynib miał działanie teratogenne u szczurów, gdy był podawany w okresie organogenezy w dawkach ≥ 100 mg/kg. Dawka ta jest zbliżona do maksymalnej dawki klinicznej (800 mg/dobę) w przeliczeniu na powierzchnię ciała. Działanie teratogenne dotyczyło: częściowego lub całkowitego braku kości czaszki, przepukliny mózgowej, nieobecności/redukcji kości czołowej i nieobecności kości ciemieniowej. Działania takiego nie obserwowano po dawkach ≤ 30 mg/kg.

W badaniu toksykologicznym rozwoju u młodych szczurów (10 do 70 dni po urodzeniu) nie zidentyfikowano nowych narządów docelowych, w porównaniu do znanych narządów docelowych u osobników dorosłych. W badaniu toksykologicznym młodych szczurów po ekspozycji na najwyższą zalecaną dawkę 340 mg/m² obserwowano wzrost wpływu na wzrost osobników, opóźnienie otwarcia pochwy oraz oddzieleniu się napletka o około 0,3 do 2 razy w porównaniu do wartości średnich. Ponadto, śmiertelność u młodych zwierząt po ekspozycji na najwyższą zalecaną dawkę 340 mg/m² była około dwukrotnie wyższa w porównaniu do średniej.

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

Przypadki brodawczaka/raka gruczołów napletkowych/łechtaczkowych odnotowano po podaniu dawek od 30 mg/kg mc./dobę, co stanowi odpowiednio około 0,5 lub 0,3-krotność dobowej ekspozycji u ludzi (na podstawie AUC) po podaniu dawki 400 mg/dobę lub 800 mg/dobę, oraz 0,4-krotność dobowej ekspozycji u dzieci i młodzieży (na podstawie AUC) po podaniu dawki 340 mg/m² pc./dobę. Dawka NOEL wynosiła 15 mg/kg mc./dobę. Występowanie gruczolaka/raka nerek, brodawczaka pęcherza moczowego i cewki moczowej, gruczolakoraka jelita cienkiego, gruczolaków przytarczyc, łagodnych i złośliwych guzów części rdzennej nadnerczy oraz brodawczaków/raków dna żołądka odnotowano po dawce 60 mg/kg mc./dobę, co stanowiło odpowiednio około 1,7 lub 1-krotność dobowej ekspozycji u ludzi (na podstawie AUC) po podaniu dawki 400 mg/dobę lub 800 mg/dobę oraz 1,2-krotność dobowej ekspozycji u dzieci i młodzieży (na podstawie AUC) po podaniu dawki 340 mg/m² pc./dobę. Stężenie, przy którym nie obserwuje się działania (NOEL) wynosiło 30 mg/kg mc./dobę.

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Imatinib medac 100 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki

Krospowidon (typu A)

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony(E172)

Imatinib medac 400 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki

Krospowidon (typu A)

Laktoza jednowodna

Magnezu stearynian

Otoczka kapsułki

Żelatyna

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony(E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Imatinib medac 100 mg kapsułki twarde

Blistry PA-aluminium/PVC/aluminium

Opakowanie zawiera 60 kapsułek twardych.

Imatinib medac 400 mg kapsułki twarde

Blistry PA-aluminium/PVC/aluminium

Opakowanie zawiera 30 kapsułek twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

Imatinib medac 100 mg kapsułki twarde
EU/1/13/876/001

Imatinib medac 400 mg kapsułki twarde
EU/1/13/876/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 wrzesień 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

ANEKS II

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

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

• Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

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

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

• Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

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

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imatinib medac 100 mg kapsułki twarde

imatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg imatynibu (w postaci metanosulfonianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.

W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

60 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Podanie doustne

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/876/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Imatinib medac 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imatinib medac 100 mg kapsułki twarde

imatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

medac GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imatinib medac 400 mg kapsułki twarde
imatynib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka twarda zawiera 400 mg imatynibu (w postaci metanosulfonianu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę jednowodną.
W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

30 kapsulek twardech

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.

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

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/13/876/002

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Imatinib medac 400 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imatinib medac 400 mg kapsułki twarde
imatynib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

medac GmbH

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Imatinib medac 100 mg kapsułki twarde
Imatinib medac 400 mg kapsułki twarde
imatynib

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

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

Spis treści ulotki

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

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

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

Lek Imatinib medac jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów, dzieci i młodzieży z:

- **przewlekłą białaczką szpikową (CML - ang. *Chronic Myeloid Leukaemia*) w fazie przełomu blastycznego.** Białaczka jest nowotworem wywodzącym się z białych krwinek. Zwykle białe krwinki pomagają organizmowi zwalczać zakażenia. Przewlekła białaczka szpikowa jest rodzajem białaczki, w której pewne nieprawidłowe białe krwinki (zwane komórkami mieloidalnymi) zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Lek Imatinib medac hamuje wzrost tych komórek. Przełom blastyczny jest najbardziej zaawansowanym stadium tej choroby.
- **ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (ang. *Ph-positive ALL*).** Białaczka jest nowotworem wywodzącym się z białych krwinek. Zwykle białe krwinki pomagają organizmowi zwalczać zakażenia. Ostra białaczka limfoblastyczna jest rodzajem białaczki, w której pewne nieprawidłowe białe krwinki (zwane limfoblastami) zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Lek Imatinib medac hamuje wzrost tych komórek.

Lek Imatinib medac może być również stosowany w leczeniu dzieci i młodzieży z:

- nowo zdiagnozowanym CML, dla których przeszczep szpiku nie jest rozważany jako pierwsza linia leczenia;
- CML w fazie przewlekłej gdy leczenie interferonem alfa jest nieskuteczne lub w fazie akceleracji choroby. Faza akceleracji jest fazą przejściową pomiędzy fazą przewlekłą, a przełomem blastycznym. Faza ta jest uznawana za pierwszy sygnał rozwoju oporności na leczenie.

Lek Imatinib medac jest również wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- **Zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (MDS/MPD - ang. *myelodysplastic/myeloproliferate*).** Są to zespoły chorób krwi, w których niektóre białe krwinki zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Lek Imatinib medac hamuje wzrost tych komórek w pewnych podtypach tych chorób.
- **Zespołem hipereozynofilowym (HES – ang. *Hypereosinophilic Syndrome*) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (CEL – ang. *Chronic Eosinophilic Leukemia*).** Są to choroby krwi, w których niektóre komórki krwi (zwane eozynofilami) zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Lek Imatinib medac hamuje wzrost tych komórek w pewnych podtypach tych chorób.
- **Guzowatymi włókniamiakomięsakami skóry (DFSP – ang. *dermatofibrosarcoma protuberans*).** DFSP jest nowotworem skóry i tkanek podskórnych, w którym niektóre komórki zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Lek Imatinib medac hamuje wzrost tych komórek.

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

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

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imatinib medac

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

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

Kiedy nie stosować leku Imatinib medac:

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

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

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały choroby wątroby, nerek lub serca
- jeśli pacjent przyjmuje lek lewotyrosynę po usunięciu tarczycy.
- jeśli pacjent miał kiedykolwiek lub może teraz mieć zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B; wynika to stąd, że lek Imatinib medac może powodować ponowną aktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B, co może w niektórych przypadkach być śmiertelne; pacjenci będą poddawani dokładnej kontroli przez lekarza pod kątem objawów tego zakażenia przed rozpoczęciem leczenia.

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

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

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

Dzieci i młodzież

Lek Imatinib medac jest stosowany także w leczeniu dzieci i młodzieży z CML. Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci z CML poniżej 2 lat. Doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży z Ph-dodatnią ALL jest ograniczone.

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

Lek Imatinib medac a inne leki

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

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

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Lek Imatinib medac zawiera laktozę jednowodną

Jeżeli stwierdzono wcześniej u pacjenta nietolerancję niektórych cukrów, pacjent powinien skontaktować się z lekarzem przed przyjęciem leku.

3. Jak stosować lek Imatinib medac

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

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

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

W jakiej dawce przyjmuje się lek Imatinib medac

Stosowanie u pacjentów dorosłych

Lekarz określi dokładną liczbę kapsułek leku Imatinib medac, którą należy przyjmować.

Zalecana dawka początkowa w leczeniu CML w fazie przełomu blastycznego wynosi 600 mg, przyjmowana jako 6 kapsułek zawierających 100 mg leku (lub 1 kapsułka zawierająca 400 mg leku w połączeniu z 2 kapsułkami zawierającymi 100 mg leku) **raz** na dobę.

Lekarz może przepisać większą lub mniejszą dawkę w zależności od odpowiedzi na leczenie. Jeśli dawka dobową wynosi 800 mg, należy przyjmować 1 kapsułkę zawierającą 400 mg leku rano i 1 kapsułkę zawierającą 400 mg leku wieczorem.

- **W przypadku leczenia Ph-positive ALL:**
Dawka początkowa wynosi 600 mg, przyjmowana jako 6 kapsułek zawierających 100 mg leku (lub 1 kapsułka zawierająca 400 mg leku w połączeniu z 2 kapsułkami zawierającymi 100 mg leku) **raz** na dobę.
- **W przypadku leczenia MDS/MPD:**
Dawka początkowa wynosi 400 mg, przyjmowana jako 1 kapsułka zawierająca 400 mg leku **raz** na dobę.
- **W przypadku leczenia HES/CEL:**
Dawka początkowa wynosi 100 mg, przyjmowana jako 1 kapsułka zawierająca 100 mg leku **raz** na dobę. Lekarz może zdecydować o zwiększeniu dawki do 400 mg przyjmowanej jako 1 kapsułka zawierająca 400 mg leku **raz** na dobę, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie.
- **W przypadku leczenia DFSP:**
Dawka dobową wynosi 800 mg, przyjmowana jako 1 kapsułka zawierająca 400 mg leku rano i 1 kapsułka zawierająca 400 mg leku wieczorem.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

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

Kiedy i jak przyjmuje się lek Imatinib medac

- **Lek Imatinib medac należy przyjmować wraz z posiłkiem** w celu ochrony żołądka w czasie przyjmowania leku Imatinib medac.
- **Kapsułki należy połykać w całości, popijając dużą szklanką wody.** Nie otwierać, nie kruszyć kapsułek chyba, że pacjent ma problemy z połykaniem (np. u dzieci).
- Jeśli pacjent nie jest w stanie połknąć kapsułek, może je otworzyć i wsypać proszek do szklanki z niegazowaną wodą mineralną lub sokiem jabłkowym.
- Kobiety w ciąży bądź mogące zajść w ciążę, które otwierają kapsułki dla dzieci lub innych pacjentów, którzy mają problemy z przełykaniem powinny ostrożnie postępować z zawartością: unikać kontaktu proszku ze skórą i oczami oraz nie wdychać go. Należy umyć ręce natychmiast po zakończeniu otwierania kapsułek.

Jak długo przyjmuje się lek Imatinib medac

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

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Imatinib medac

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

Pominięcie przyjęcia leku Imatinib medac

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

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

4. **Możliwe działania niepożądane**

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

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

Bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób) **lub często** (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

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

Niezbyt często (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 100 osób) **lub rzadko** (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 1 000 osób):

- Ból w klatce piersiowej, nieregularny rytm serca (objawy problemów z sercem).
- Kaszel, trudności w oddychaniu lub ból podczas oddychania (objawy problemów z płucami).
- Uczucie pustki w głowie, zawroty głowy lub omdlenia (objawy niskiego ciśnienia tętniczego krwi).
- Nudności z utratą apetytu, ciemne zabarwienie moczu, zażółcenie skóry lub oczu (objawy problemów z wątrobą).
- Wysypka, zaczerwienienie skóry z pęcherzami na wargach, w okolicy oczu, na skórze lub w jamie ustnej, złuszczenie się skóry, gorączka, wypukłe czerwone lub fioletowe plamy na skórze, swędzenie, uczucie pieczenia, wysypka krostkowa (objawy problemów ze skórą).
- Silny ból brzucha, obecność krwi w wymiocinach, kale lub moczu, czarne stolce (objawy zaburzeń żołądka i jelit).
- Znacznie zmniejszona ilość oddawanego moczu, uczucie pragnienia (objawy problemów z nerkami).
- Nudności z biegunką i wymiotami, ból brzucha lub gorączka (objawy problemów z jelitami).
- Silny ból głowy, osłabienie lub porażenie kończyn lub twarzy, trudności z mówieniem, nagła utrata świadomości (objawy problemów z układem nerwowym, takie jak krwawienie lub obrzęk w obrębie czaszki/mózgu).
- Bładość skóry, uczucie zmęczenia i duszności, oraz ciemne zabarwienie moczu (objawy niedoboru krwinek czerwonych).
- Ból oczu lub pogorszenie widzenia, krwawienie w obrębie oka.
- Ból bioder lub trudności w chodzeniu.
- Zdrętwienie lub uczucie zimna w palcach nóg i rąk (objawy zespołu Reynauda).
- Nagłe obrzmienie i zaczerwienienie skóry (objawy zakażenia skóry zwane zapaleniem tkanki łącznej).
- Trudności w słyszeniu.
- Osłabienie mięśni i kurcze mięśni z nieprawidłowym rytmem serca (objawy zmian ilości potasu we krwi pacjenta).

- Siniaczenie.
- Ból żołądka z nudnościami.
- Kurcze mięśni z gorączką, czerwono-brązowe zabarwienie moczu, ból i osłabienie mięśni pacjenta (objawy problemów z mięśniami).
- Ból miednicy, czasami z mdłościami i wymiotami, z nagłym krwawieniem z pochwy, zawroty głowy lub omdlenie spowodowane niskim ciśnieniem tętniczym krwi (objawy problemów z jajnikami lub macicą).
- Nudności, duszność, nieregularne tętno, zmętnienie moczu, zmęczenie i (lub) dolegliwości ze strony stawów z towarzyszącymi nieprawidłowościami wyników badań laboratoryjnych (np. duże stężenie potasu, kwasu moczowego i wapnia oraz małe stężenie fosforu we krwi).

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

- Współwystępowanie rozległej, nasilonej wysypki, nudności, gorączki, dużej liczby niektórych krwinek białych, bądź zażółcenia skóry lub oczu (objawów żółtaczk) z dusznością, bólem/uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej, znacznym zmniejszeniem ilości oddawanego moczu i uczuciem pragnienia itp. (objawy reakcji alergicznej związanej z leczeniem).
- Przewlekła niewydolność nerek.

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

Inne działania niepożądane mogą obejmować:

Bardzo często (może wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób):

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

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

Często (może wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób):

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

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

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

- Zaczerwienienie lub obrzęk dłoni i podeszw stóp, któremu może towarzyszyć mrowienie i piekący ból.
- Spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży.
- Nawrót (reaktywacja) zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (zakażenia wątroby) u pacjentów, którzy przebyli tę chorobę w przeszłości.

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

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Imatinib medac

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na blistrze lub pudełku po: Termin ważności (EXP).

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30 °C.

Nie stosować leku z opakowań, które zostały uszkodzone lub noszą ślady otwierania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Imatinib medac

- Substancją czynną leku jest imatynib (w postaci metanosulfonianu).
Każda kapsułka twarda 100 mg leku Imatinib medac zawiera 100 mg imatynibu (w postaci metanosulfonianu).
Każda kapsułka twarda 400 mg leku Imatinib medac zawiera 400 mg imatynibu (w postaci metanosulfonianu).
- Pozostałe składniki to: krospowidon (typu A), laktoza jednowodna, magnezu stearynian. Otoczka kapsułki dla kapsułki 100 mg składa się z żelatyny, żółtego tlenku żelaza (E172), dwutlenku tytanu (E171) oraz czerwonego tlenku żelaza (E172).
Otoczka kapsułki dla kapsułki 400 mg składa się z żelatyny, żółtego tlenku żelaza (E172), dwutlenku tytanu (E171), czerwonego tlenku żelaza (E172) oraz czarnego tlenku żelaza (E172).

Jak wygląda lek Imatinib medac i co zawiera opakowanie

Kapsułki twarde leku Imatinib medac 100 mg wykonane są z żelatyny w rozmiarze „3” i składają się z korpusu oraz nakrywki w kolorze pomarańczowym.

Kapsułki twarde leku Imatinib medac 400 mg wykonane są z żelatyny w rozmiarze „00” i składają się z korpusu oraz nakrywki w kolorze karmelowym.

Kapsułki leku Imatinib medac 100 mg dostarczane są w opakowaniach zawierających 60 kapsułek w blistrach.

Kapsułki leku Imatinib medac 400 mg dostarczane są w opakowaniach zawierających 30 kapsułek w blistrach.

Podmiot odpowiedzialny

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

Wytwórca

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

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Niemcy

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.