

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imatinib Teva B.V. 100 mg tabletki powlekane

Imatinib Teva B.V. 400 mg tabletki powlekane

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Imatinib Teva B.V. 100 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg imatynibu (w postaci mezylanu).

Imatinib Teva B.V. 400 mg tabletki powlekane

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg imatynibu (w postaci mezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana

Imatinib Teva B.V. 100 mg tabletki powlekane

Tabletka powlekana w kolorze ciemnożółtym do brązowawopomarańczowego, okrągła, z linią podziału na jednej stronie. Tabletka jest wytłoczona symbolem „IT” oraz „1” po obu stronach linii podziału. Średnica tabletki powlekanej wynosi około 9 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Imatinib Teva B.V. 400 mg tabletki powlekane

Tabletka powlekana w kolorze ciemnożółtym do brązowawopomarańczowego, podłużna, z linią podziału na jednej stronie. Tabletka jest wytłoczona symbolem „IT” oraz „4” po obu stronach linii podziału. Długość tabletki powlekanej wynosi około 20 mm, a szerokość około 10 mm.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Imatinib Teva B.V. 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, lub w przebiegu przełomu blastycznego.
- dorosłych pacjentów z CML Ph+ w przełomie blastycznym.
- 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 rearanzacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptor - PDGFR).

- dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (ang. Hypereosinophilic Syndrome - HES) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (ang. Chronic Eosinophilic Leukemia - CEL) z rearanżacją FIP1L1-PDGFR $\alpha$ .

Nie oceniano wpływu imatynibu na wynik transplantacji szpiku.

Imatinib Teva B.V. jest wskazany w

- leczeniu dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, Kit (CD 117) dodatnimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. Gastrointestinal Stromal Tumors - GIST).
- leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Pacjenci z małym lub bardzo małym ryzykiem nawrotu nie powinni otrzymywać leczenia adjuwantowego.
- leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry (ang. dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP) oraz dorosłych pacjentów z nawracającymi i (lub) z przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego.

U dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży, skuteczność imatynibu została oceniona na podstawie współczynnika ogólnej odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej oraz okresu przeżycia wolnego od progresji choroby w CML, współczynnika odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej w Ph+ ALL, MDS/MPD, współczynnika odpowiedzi hematologicznej w HES/CEL oraz na podstawie obiektywnego współczynnika odpowiedzi u dorosłych pacjentów z DFSP. Doświadczenie ze stosowaniem imatynibu u pacjentów z MDS/MPD związanymi z rearanżacją genu PDGFR jest bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). 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.

Dla dawek 400 mg i większych (patrz zalecane dawkowanie poniżej) jest dostępna tabletka powlekana 400 mg.

Dla dawek innych niż 400 mg i 800 mg (patrz zalecane dawkowanie poniżej) jest dostępna tabletka powlekana 100 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 dobową dawkę 800 mg należy podawać w dwóch dawkach po 400 mg, rano i wieczorem.

Pacjentom, którzy nie są zdolni połknąć tabletek powlekanych, można zawiesić tabletki w szklance wody mineralnej lub soku jabłkowego. Potrzebną ilość tabletek należy umieścić w odpowiedniej ilości napoju (w około 50 ml – tabletkę 100 mg i w około 200 ml – tabletkę 400 mg) i mieszać łyżeczką. Zawiesina powinna być podana natychmiast po całkowitym rozpadzie tabletki (tabletek).

##### Dawkowanie w CML u dorosłych pacjentów

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Imatinib Teva B.V. wynosi 600 mg/dobę u dorosłych pacjentów w przebiegu przełomu blastycznego. Przełom blastyczny jest definiowany jako stan, w którym liczba blastów we krwi lub szpiku jest  $\geq 30\%$  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 800 mg (podawanych w dwóch dawkach po 400 mg) w leczeniu przełomu blastycznego w następujących przypadkach: postęp choroby (na każdym jej etapie); brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia; brak odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia; lub utrata osiągniętej uprzednio odpowiedzi hematologicznej i (lub) cytogenetycznej. Po zwiększeniu dawki należy uważnie obserwować pacjentów, ponieważ jej zwiększenie może spowodować nasilenie występowania działań niepożądanych.

#### Dawkowanie w CML u dzieci i młodzieży

Dawkowanie u dzieci należy ustalać na podstawie powierzchni ciała ( $\text{mg}/\text{m}^2$  pc.). U dzieci w fazie przewlekłej CML i fazach zaawansowanych CML zaleca się dawkę  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  pc. na dobę (nie należy stosować całkowitej dawki większej niż 800 mg). Produkt można podawać w postaci jednej dawki na dobę lub można podzielić dawkę dobową na dwie części – jedną podawaną rano i drugą wieczorem. Zalecenia dotyczące dawkowania są oparte na stosowaniu u małej liczby dzieci i młodzieży (patrz punkty 5.1 i 5.2). Brak doświadczenia w leczeniu dzieci poniżej 2 lat.

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

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

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

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

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

#### Dawkowanie w Ph+ ALL u dzieci

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

#### Dawkowanie w MDS/MPD

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Teva B.V. to 400 mg/dobę u dorosłych pacjentów z MDS/MPD.

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

#### Dawkowanie w HES/CEL

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Teva B.V. wynosi 100 mg na dobę u dorosłych pacjentów z HES/CEL.

Można rozważyć zwiększenie dawki ze 100 mg do 400 mg przy braku działań 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 GIST

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Teva B.V. u dorosłych pacjentów z postaciami GIST nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, wynosi 400 mg/dobę.

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

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

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Teva B.V. w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po resekcji GIST wynosi 400 mg na dobę. Optymalny czas trwania leczenia nie został jeszcze ustalony. Długość leczenia tego wskazania w badaniu klinicznym wynosiła 36 miesięcy (patrz punkt 5.1).

#### Dawkowanie w DFSP

U dorosłych pacjentów z DFSP zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Teva B.V. to 800 mg na dobę.

#### Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane

##### *Pozahematologiczne działania niepożądane*

W przypadku wystąpienia poważnych, pozahematologicznych działań niepożądanych należy przerwać leczenie imatynibem do czasu ich ustąpienia. Następnie w zależności od początkowego stopnia ciężkości działania 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 z 340 mg/m<sup>2</sup> pc. do 260 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę.

##### *Hematologiczne działania niepożądane*

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

Dostosowanie dawki u pacjentów z neutropenią i trombocytopenią:

|                               |                                           |                                                                                           |
|-------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| HES/CEL<br>(dawka początkowa) | ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l<br>i (lub) | 1. Przerwać podawanie imatynibu aż do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l, a płytki |
|-------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                           |                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 100 mg)                                                                                                                   | płytki krwi $< 50 \times 10^9/l$                                                                                           | <p>krwi <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</p> <p>2. Ponownie rozpocząć leczenie imatynibem w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| MDS/MPD<br>(dawka początkowa 400 mg)<br>HES/CEL<br>(po dawce 400 mg)                                                      | <p>ANC <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math><br/>i (lub)<br/>płytki krwi <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math></p>              | <p>1. Przerwać podawanie imatynibu do czasu, gdy ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> i płytki krwi <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</p> <p>2. Ponownie rozpocząć leczenie imatynibem w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego).</p> <p>3. W przypadku ponownego zmniejszenia ANC <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> i (lub) płytek krwi <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania imatynibu w dawce zmniejszonej do 300 mg.</p>                                                                                             |
| CML w fazie przewlekłej u dzieci i młodzieży (po dawce $340 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ )                                 | <p>ANC <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math><br/>i (lub)<br/>płytki krwi <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math></p>              | <p>1. Przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> i płytki krwi <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</p> <p>2. Ponownie rozpocząć leczenie imatynibem w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego).</p> <p>3. W przypadku ponownego zmniejszenia ANC <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> i (lub) płytek krwi <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>, i (lub) płytek krwi <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania imatynibu w dawce zmniejszonej do <math>260 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}</math></p> |
| Przełom blastyczny i Ph+ ALL (dawka początkowa 600 mg)                                                                    | <p><sup>a</sup> ANC <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math><br/>i (lub)<br/>płytki krwi <math>&lt; 10 \times 10^9/l</math></p> | <p>1. Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest spowodowany białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja).</p> <p>2. Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę imatynibu do 400 mg.</p> <p>3. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dawkę należy zmniejszyć do 300 mg.</p> <p>4. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 4 tygodni i nadal nie jest spowodowany białaczką, należy przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> i płytki krwi <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>. Następnie, należy ponownie podjąć leczenie podając dawkę 300 mg.</p>        |
| CML w fazie akceleracji i przełomu blastycznego u dzieci i młodzieży (dawka początkowa $340 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ) | <p><sup>a</sup> ANC <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math><br/>i (lub)<br/>płytki krwi <math>&lt; 10 \times 10^9/l</math></p> | <p>1. Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest spowodowany białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja).</p> <p>2. Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę imatynibu do <math>260 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}</math></p> <p>3. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dawkę należy zmniejszyć do <math>200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}</math></p>                                                                                                                                                                                                                                                        |

|                                                                                                                                                         |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                         |                                                                          | 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 $200 \text{ mg}/m^2 \text{ pc.}$                                                                                |
| DFSP<br>(w dawce 800 mg)                                                                                                                                | $ANC < 1,0 \times 10^9/l$<br>i (lub)<br>płytki krwi $< 50 \times 10^9/l$ | 1. Przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ i płytki krwi $\geq 75 \times 10^9/l$ .<br>2. Wznówić leczenie imatynibem w dawce 600 mg.<br>3. W razie ponownego zmniejszenia $ANC < 1,0 \times 10^9/l$ i (lub) płytek krwi $< 50 \times 10^9/l$ , 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<br><sup>a</sup> występujące po co najmniej 1 miesiącu leczenia |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |

#### Szczególne populacje pacjentów

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

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

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

#### Klasyfikacja zaburzeń wątroby

| Zaburzenia czynności wątroby | Próby czynnościowe wątroby                                                                                                                                |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Łagodne                      | Bilirubina całkowita: $\leq 1,5 \text{ GGN}$<br>AspAT: $> \text{GGN}$ (może być w normie lub $< \text{GGN}$ , jeśli bilirubina całkowita $> \text{GGN}$ ) |
| Umiarkowane                  | Bilirubina całkowita: $> 1,5\text{--}3,0 \text{ GGN}$<br>AspAT: dowolna wartość                                                                           |
| Ciężkie                      | Bilirubina całkowita: $> 3\text{--}10 \text{ GGN}$<br>AspAT: dowolna wartość                                                                              |

GGN = górna granica normy w danej instytucji

AspAT = aminotransferaza asparaginianowa

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

*Stosowanie u osób w podeszłym wieku:* Nie prowadzono osobnych badań farmakokinetyki imatynibu u osób w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych, w których brało udział ponad 20% pacjentów

powyżej 65 lat nie stwierdzono istotnych różnic farmakokinetycznych związanych z wiekiem. Nie ma konieczności specjalnego dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

### 4.3 Przeciwwskazania

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

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Jednoczesne podawanie imatynibu z innymi produktami leczniczymi, które indukują CYP3A4 (np. deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital lub ziele dziurawca zwyczajnego *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*).

#### Toksyczność dla wątroby

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

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

#### Zatrzymanie płynów

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

#### Pacjenci z chorobami serca

Należy uważnie monitorować pacjentów z chorobami serca, czynnikami ryzyka niewydolności serca lub niewydolnością 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 (HES) 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 eozynofilów. Dlatego u pacjentów z HES/CEL oraz u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi związanymi z wysokim stężeniem eozynofilów, przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć przeprowadzenie konsultacji z kardiologiem, wykonanie echokardiogramu oraz oznaczenie stężenia troponiny w surowicy. Jeśli którykolwiek z wyników tych badań okaże się nieprawidłowy, należy rozważyć dalszą obserwację kardiologiczną i profilaktyczne zastosowanie steroidów układowych (1–2 mg/kg) przez jeden lub dwa tygodnie na początku leczenia, jednocześnie z podawaniem imatynibu.

#### Krwawienie z przewodu pokarmowego

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

Ponadto, po wprowadzeniu imatinibu do obrotu, u pacjentów z CML, ALL i innymi chorobami zgłaszano występowanie poszerzenia naczyń okolicy przedodźwiernikowej żołądka, tzw. żołądka arbuzowatego (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 Teva B.V.

#### Zespół rozpadu guza

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

#### Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

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

U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Imatinib Teva B.V. 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 Imatinib Teva B.V., 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).

#### 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 zaburzoną czynnością 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 zaburzoną czynnością nerek należy stosować minimalną dawkę początkową. Pacjenci z ciężkim zaburzeniem czynności nerek powinni być leczeni z zachowaniem ostrożności. W przypadku nietolerancji dawkę można zmniejszyć (patrz punkt 4.2 i 5.2).

Długotrwałe leczenie 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. Długoterminowe skutki długotrwałego leczenia imatinibem na wzrost u dzieci nie są znane. Dlatego jest zalecane ściśle monitorowanie wzrostu u dzieci w czasie leczenia imatinibem (patrz punkt 4.8).

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

#### Substancje czynne, które mogą zwiększać stężenie imatinibu w osoczu

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

#### Substancje czynne, które mogą zmniejszać stężenie imatinibu w osoczu

Substancje będące induktorami CYP3A4 (np.: deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital, fosfenytoina, prymidon lub *Hypericum perforatum* - ziele dziurawca zwyczajnego) mogą istotnie zmniejszyć ekspozycję na imatinib potencjalnie zwiększając ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Upřednie wielokrotne podawanie ryfampicyny w dawce 600 mg, a następnie podanie jednej dawki imatinibu w ilości 400 mg spowodowało zmniejszenie  $C_{max}$  i AUC<sub>(0-∞)</sub>

odpowiednio o co najmniej 54% i 74%, w stosunku do wartości uzyskanych bez uprzedniego podawania ryfampicyny. Podobne wyniki obserwowano u pacjentów z glejakami złośliwymi leczonych imatynibem podczas przyjmowania produktów leczniczych przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy (EIAED), takich jak karbamazepina, okskarbazepina i fenytoina. Pole pod krzywą zależności stężenia imatynibu w osoczu od czasu zmniejszyło się o 73% w porównaniu z pacjentami nie przyjmującymi leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy. Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfampicyny oraz innych silnych induktorów CYP3A4 i imatynibu.

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

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

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

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

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

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie duże dawki imatynibu i paracetamolu.

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

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

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

##### Kobiety w wieku rozrodczym

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

### Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania imatynibu u kobiet w ciąży. Po wprowadzeniu imatynibu do obrotu zgłaszano występowanie samoistnych poronień i wad wrodzonych u dzieci matek, które przyjmowały imatynib. Jednakże badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla płodu nie jest znane. Imatynibu nie stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli imatynib 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). Badań z udziałem pacjentów otrzymujących imatynib, dotyczących wpływu na płodność i gametogenezę nie przeprowadzono. Pacjenci leczenia imatynibem zwracający uwagę na swoją płodność, powinni skonsultować się z lekarzem

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

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

## **4.8 Działania niepożądane**

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

Poza dwoma wyjątkami działania niepożądane były podobne we wszystkich wskazaniach.

U pacjentów z CML obserwowano więcej przypadków mielosupresji, niż u pacjentów z GIST, co jest prawdopodobnie związane z chorobą podstawową. W badaniu z udziałem pacjentów z nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami GIST u 7 pacjentów (5%) wystąpiły działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. według CTC (ang. CTC - Common Toxicity Criteria) w postaci krwawienia z przewodu pokarmowego (3 pacjentów), krwawienia wewnątrz guza (3 pacjentów) lub obydwu rodzajów krwawień (1 pacjent). Umiejscowienie guza w przewodzie pokarmowym może być przyczyną krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4). Krwawienia z przewodu pokarmowego i krwawienia wewnątrz guza mogą być ciężkie i czasami mogą zakończyć się zgonem. Do najczęściej zgłaszanych ( $\geq 10\%$ ) działań niepożądanych związanych ze stosowaniem imatynibu

w obu wskazaniach należały: nudności o niewielkim nasileniu, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zmęczenie, bóle mięśni, kurcze mięśni i wysypka. We wszystkich badaniach często obserwowano powierzchowne obrzęki opisywane głównie jako obrzęki wokół oczu i obrzęki kończyn dolnych. Jednakże rzadko były one ciężkie i ustępowały po podaniu diuretyków, innych środków wspomagających, lub po zmniejszeniu dawki imatynibu.

Po podaniu imatynibu w skojarzeniu z chemioterapią w dużych dawkach u pacjentów z Ph+ ALL obserwowano przemijające działanie uszkodzające wątrobę w postaci podwyższonej aktywności aminotransferaz i hiperbilirubinemii. Biorąc pod uwagę ograniczoną bazę danych o bezpieczeństwie, działania 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 prowadzonych w populacji dzieci i młodzieży nie stwierdzono szczególnych działań niepożądanych.

### Działania niepożądane

Poniżej podano wykaz działań niepożądanych, które występowały częściej niż w pojedynczych przypadkach. Objawy te przedstawiono wg klasyfikacji układów 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**

| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Niezbyt często</i>                                                       | Zakażenia wirusem <i>Herpes zoster</i> , <i>Herpes simplex</i> , zapalenie nosogardła, zapalenie płuc <sup>1</sup> , zapalenie zatok, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenie układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica |
| <i>Rzadko</i>                                                               | Zakażenie grzybicze                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Częstość nieznana</i>                                                    | Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B*                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Rzadko</i>                                                               | Zespół rozpadu guza                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Częstość nieznana</i>                                                    | Krwawienie z guza/martwica guza*                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Częstość nieznana</i>                                                    | Wstrząs anafilaktyczny*                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <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                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            |                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Często</i>                                                         | Jadłowstręt                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Niezbyt często</i>                                                 | Hipokaliemia, zwiększony apetyt, hipofosfatemia, zmniejszony apetyt, odwodnienie, dna moczanowa, hiperurikemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, hiponatremia                                                                                  |
| <i>Rzadko</i>                                                         | Hiperkaliemia, hipomagnezemia                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>                                          |                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Często</i>                                                         | Bezsenność                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Niezbyt często</i>                                                 | Depresja, osłabienie popędu płciowego, lęk                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Rzadko</i>                                                         | Stan splątania                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Bardzo często</i>                                                  | Ból głowy <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                      |
| <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*                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Zaburzenia oka</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                             |
| <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, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego                                                                                                                                                                                               |
| <i>Częstość nieznana</i>                                              | Krwotok do ciała szklistego*                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     |                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Niezbyt często</i>                                                 | Zawroty głowy, szum uszny, utrata słuchu                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               |                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Niezbyt często</i>                                                 | Kołatania, częstokurcz, zastoinowa niewydolność serca <sup>3</sup> , obrzęk płuc                                                                                                                                                            |
| <i>Rzadko</i>                                                         | Niemiarowość, migotanie przedsionków, zatrzymanie serca, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy                                                                                                                     |
| <i>Częstość nieznana</i>                                              | Zapalenie osierdzia*, tamponada serca*                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Zaburzenia naczyniowe<sup>4</sup></b>                              |                                                                                                                                                                                                                                             |
| <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*                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Często</i>                                                         | Duszności, krwawienie z nosa, kaszel                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Niezbyt często</i>                                                 | Wysięk opłucnowy <sup>5</sup> , ból gardła i krtani, zapalenie gardła                                                                                                                                                                       |
| <i>Rzadko</i>                                                         | Ból związany z zapaleniem opłucnej, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, krwotok płucny                                                                                                                                                   |
| <i>Częstość nieznana</i>                                              | Ostra niewydolność oddechowa <sup>11</sup> *, choroba śródmiąższowa płuc*                                                                                                                                                                   |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Bardzo często</i>                                                  | Nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha <sup>6</sup>                                                                                                                                                                         |
| <i>Często</i>                                                         | Wzdęcia, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przłykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, zapalenie żołądka                                                                                                                                    |
| <i>Niezbyt często</i>                                                 | Zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego <sup>7</sup> , odbijanie się, smołowate stolce, zapalenie przełyku, wodobrzusze, wrzód żołądka, krwawe wymioty, zapalenie warg, dysfagia, zapalenie trzustki |
| <i>Rzadko</i>                                                         | Zapalenie okrężnicy, niedrożność jelita, stan zapalny jelita grubego                                                                                                                                                                        |
| <i>Częstość nieznana</i>                                              | Niedrożność jelit*, perforacja przewodu pokarmowego*, zapalenie                                                                                                                                                                             |

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          | uchyłka*, poszerzenie naczyń okolicy przedodźwiernikowej żołądka - tzw. żołądek arbuzowaty (GAVE)*                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Często</i>                                            | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Niezbyt często</i>                                    | Hiperbilirubinemia, zapalenie wątroby, żółtaczką                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Rzadko</i>                                            | Niewydolność wątroby <sup>8</sup> , martwica wątroby                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Bardzo często</i>                                     | Obrzęk okołoooczodołowy, zapalenie skóry/wypryski/wysypka                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Często</i>                                            | Świąd, obrzęk twarzy, sucha skóra, rumień, łysienie, poty nocne, reakcja nadwrażliwości na światło                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>Niezbyt często</i>                                    | Wysypka krostkowa, siniaki, nasilone pocenie, pokrzywka, wylew krwawy podskórny, wzmożona tendencja do występowania siniaków, skąpe owłosienie, odbarwienie skóry, złuszczone zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zapalenie mieszków włosowych, wybroczyny, łuszczyca, plamica, nadmierna pigmentacja skóry, wysypki pęcherzowe |
| <i>Rzadko</i>                                            | Ostra dermatoza z gorączką i neutrofilia (zespół Sweeta), przebarwienia paznokci, obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, leukocytozyjne zapalenie naczyń, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP - acute generalised exanthematous pustulosis)                    |
| <i>Częstość nieznana</i>                                 | Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej*, rogowacenie liszajowate*, liszaj płaski*, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)*                                                                                                                              |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Bardzo często</i>                                     | Skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni, bóle stawów i bóle kości <sup>10</sup>                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Często</i>                                            | Obrzęk stawów                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Niezbyt często</i>                                    | Szttywność stawów i mięśni                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Rzadko</i>                                            | Oslabienie mięśni, zapalenie stawów, rądomioliza/miopatía                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Częstość nieznana</i>                                 | Martwica jałowa/martwica stawu biodrowego*, opóźnienie wzrostu u dzieci*                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Niezbyt często</i>                                    | Ból nerki, krwiomocz, ostra niewydolność nerek, częste oddawanie moczu                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Częstość nieznana</i>                                 | Przewlekła niewydolność nerek                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Niezbyt często</i>                                    | Ginekomastia, zaburzenia erekcji, krwotok miesięczkowy, nieregularna menstruacja, zaburzenia seksualne, ból brodawek sutkowych, powiększenie piersi, obrzęk moszny                                                                                                                                                               |
| <i>Rzadko</i>                                            | Krwotoczne ciało żółte/krwotoczna torbiel jajnika                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Bardzo często</i>                                     | Zatrzymanie płynów i obrzęk, uczucie zmęczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Często</i>                                            | Oslabienie, gorączka, obrzęk tkanki podskórnej, dreszcze, zesztynienie mięśni                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Niezbyt często</i>                                    | Ból klatki piersiowej, złe samopoczucie                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Bardzo często</i>                                     | Zwiększenie masy ciała                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Często</i>                                            | Zmniejszenie masy ciała                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Niezbyt często</i>                                    | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi                                                                                                                  |
| <i>Rzadko</i>                                            | Zwiększenie aktywności amylazy we krwi                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

- \* Wymienione działania niepożądane były zgłaszane w związku ze stosowaniem imatynibu w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Należą do nich zgłoszenia spontaniczne, jak również poważne działania niepożądane zgłaszane podczas nadal trwających badań, programów rozszerzonego dostępu, badań farmakologii klinicznej i badań eksploracyjnych w niezarejestrowanych wskazaniach. Ponieważ działania te zgłaszano w populacji o nieokreślonej liczebności, oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowo-skutkowego z narażeniem na imatynib nie zawsze jest możliwe.
- 1 Zapalenie płuc zgłaszano najczęściej u pacjentów z CML po transformacji oraz u pacjentów z GIST.
- 2 Ból głowy występował najczęściej u pacjentów z GIST.
- 3 W analizie pacjento-lat, zdarzenia niepożądane ze strony serca, w tym zastoinowa niewydolność serca były częściej obserwowane u pacjentów z CML po transformacji niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej.
- 4 Zaczernienia twarzy występowały najczęściej u pacjentów z GIST, a krwawienie (krwiak, krwotok) było najczęściej obserwowane u pacjentów z GIST oraz u pacjentów z CML po transformacji (CML-AP i CML-BC).
- 5 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 kilka przypadków niewydolności wątroby i martwicy wątroby zakończonych zgonem.
- 9 Po wprowadzeniu imatynibu do obrotu obserwowano występowanie bólu mięśniowo-szkieletowego występujące podczas stosowania imatynibu lub po zaprzestaniu jego stosowania.
- 10 Bóle mięśniowo-szkieletowe i związane z nimi działania niepożądane występowały częściej u pacjentów z CML w porównaniu z pacjentami z GIST.
- 11 Przypadki zgonów były zgłaszane u pacjentów z chorobą zaawansowaną, silnymi zakażeniami, ciężką neutropenią i innymi poważnymi chorobami współistniejącymi.

#### Odchylenia od normy w badaniach laboratoryjnych

##### *Hematologia*

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

W badaniu z udziałem pacjentów z nieoperacyjnymi i (lub) przerzutowymi GIST niedokrwistość 3. i 4. stopnia występowała odpowiednio u 5,4% i 0,7% pacjentów. Przynajmniej u części pacjentów mogło to być związane z krwawieniami z przewodu pokarmowego oraz krwawieniami wewnątrz guza. Neutropenię stopnia 3. i 4. stwierdzono odpowiednio u 7,5% i 2,7% pacjentów, a trombocytopenię stopnia 3. u 0,7% pacjentów. U żadnego pacjenta nie stwierdzono trombocytopenii 4. stopnia. Zmniejszenie liczby białych krwinek oraz granulocytów obojętnochłonnych występowało głównie

w czasie pierwszych 6 tygodni leczenia. W ciągu dalszego leczenia wartości pozostawały na tym samym poziomie.

### *Biochemia*

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

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

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

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

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

## **4.9 Przedawkowanie**

Doświadczenie z dawkami większymi niż zalecana dawka lecznicza jest ograniczone. Pojedyncze przypadki przedawkowania imatinibu 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: inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE01

#### Mechanizm działania

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

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

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

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

Imatynib jest również inhibitorem receptorów kinaz tyrozynowych płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. PDGF - Platelet-Derived Growth Factor), PDGF-R i hamuje procesy komórkowe aktywowane przez PDGF. 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 badania drugiej fazy, bez grupy kontrolnej, z udziałem pacjentów z CML z dodatnim chromosomem Philadelphia (Ph+), w przełomie blastycznym. Dodatkowo, w dwóch badaniach I fazy i jednym badaniu II fazy leczono dzieci.

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

**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.

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

**Tabela 2 Odpowiedź na leczenie u dorosłych pacjentów z CML**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Badanie 0102 - dane po 38 miesiącach<br>Mieloidalny przełom blastyczny<br>( $n=260$ ) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | % pacjentów (CI <sub>95%</sub> )                                                      |
| Odpowiedź hematologiczna <sup>1</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 31% (25,2-36,8)                                                                       |
| Całkowita odpowiedź hematologiczna CHR)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 8%                                                                                    |
| Brak objawów białaczki (NEL)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 5%                                                                                    |
| Powrót do fazy przewlekłej (RTC)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 18%                                                                                   |
| Większa odpowiedź cytogenetyczna <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 15% (11,2-20,4)                                                                       |
| Całkowita                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 7%                                                                                    |
| (Potwierdzona <sup>3</sup> ) [95% CI]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | (2%) [0,6-4,4]                                                                        |
| Częściowa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 8%                                                                                    |
| <p><sup>1</sup><b>Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie odpowiedzi powinny być potwierdzone po <math>\geq 4</math> tygodniach):</b><br/>           CHR (ang. Complete Haematological Response): w badaniu 0102 [<math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math>, płytki krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>, brak blastów we krwi, blasty w szpiku kostnym <math>&lt; 5\%</math> i brak pozaszpikowych ognisk białaczki].<br/>           NEL (ang. No Evidence of Leukaemia): kryteria jak w przypadku całkowitej CHR, ale <math>ANC \geq 1 \times 10^9/l</math> i płytki krwi <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>.<br/>           RTC (ang. Return to Chronic Phase): <math>&lt; 15\%</math> blastów w szpiku kostnym i krwi obwodowej, <math>&lt; 30\%</math> blastów + promielocytów w szpiku kostnym i krwi obwodowej, <math>&lt; 20\%</math> granulocytów zasadochłonnych we krwi obwodowej, brak pozaszpikowych ognisk białaczki z wyjątkiem śledziony i wątroby.</p> <p><sup>2</sup><b>Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej:</b><br/>           Większa odpowiedź cytogenetyczna zawiera połączone wskaźniki odpowiedzi całkowitej i częściowej: odpowiedź całkowita (0% metafaz Ph+), odpowiedź częściowa (1–35%).</p> <p><sup>3</sup> Całkowita odpowiedź cytogenetyczna potwierdzona drugim badaniem cytogenetycznym szpiku wykonanym co najmniej jeden miesiąc po badaniu wstępnym.</p> |                                                                                       |

*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/m<sup>2</sup> pc./dobę (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (n=7) i 570 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę (n=5). Z 9 pacjentów w fazie przewlekłej CML i wykonanymi badaniami cytogenetycznymi 4 (44%) i 3 (33%) osiągnęło, odpowiednio, całkowitą i częściową odpowiedź cytogetyczną, odsetek MCyR wynosił 77%.

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

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań imatynibu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z nowo rozpoznaną przewlekłą białaczką szpikową z chromosomem Philadelphia (bcr-abl translokacja) (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**

| <b>Badanie ADE10</b> |                                                                                                                           |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Faza wstępna         | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 1-5;<br>CP 200 mg/m <sup>2</sup> iv., dni 3, 4, 5;<br>MTX 12 mg dooponowo, dzień 1 |

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

|                                                                                                                                                                                |                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                | Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> iv. (2 h, q 12 h), dni 2-3 (ogółem 8 kursów leczenia)                                         |
| Podtrzymywanie remisji                                                                                                                                                         | VCR 2 mg iv. co miesiąc przez 13 miesięcy;<br>Prednizolon 200 mg doustnie, 5 dni<br>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/m<sup>2</sup> pc./dobę) w skojarzeniu z intensywną chemioterapią po leczeniu indukcyjnym. Imatynib podawano z przerwami kohortom 1-5, zwiększając czas trwania i przyspieszając rozpoczęcie leczenia 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<br>(3 tygodnie)  | VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę, iv.): dni 1-5<br>Ifosfamid (1,8 g/m <sup>2</sup> pc./dobę, iv.): dni 1-5<br>MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> pc./dawka co 3 godz., x 8 dawek/dobę, iv.): dni 1-5<br>G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 6-15 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru<br>IT Metotreksat (dostosowany do wieku): TYLKO dzień 1<br>Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 8, 15                                                                  |
| Konsolidacja blok 2<br>(3 tygodnie)  | Metotreksat (5 g/m <sup>2</sup> pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dzień 1<br>Leukoworyna (75 mg/m <sup>2</sup> pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m <sup>2</sup> pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek)iii: dni 2 i 3<br>Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 1<br>ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> pc./dawkę co 12 godz. x 4, iv.): dni 2 i 3<br>G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 4-13 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru                                               |
| Reindukcja blok 1<br>(3 tygodnie)    | VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę, iv.): dni 1, 8 i 15<br>DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę w bolusie, iv.): dni 1 i 2<br>CPM (250 mg/m <sup>2</sup> pc./dawkę co 12 godz. x 4 dawki, iv.): dni 3 i 4<br>PEG-ASP (2500 j.m./m <sup>2</sup> pc., im.): dzień 4<br>G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 5-14 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru<br>Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 15<br>DEX (6 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę, po.): dni 1-7 i 15-21 |
| Intensyfikacja blok 1<br>(9 tygodni) | Metotreksat (5 g/m <sup>2</sup> pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dni 1 i 15<br>Leukoworyna (75 mg/m <sup>2</sup> pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m <sup>2</sup> pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek)iii: dni 2, 3, 16 i 17<br>Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 22<br>VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę, iv.): dni 22-26                                                                                                                                        |

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

G-CSF = czynnik stymulujący kolonie granulocytarne, VP-16 = etopozyd, iv. = dożylnie, sc. = podskórnio, 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-merkaptotanosulfonian sodowy, iii= lub do czasu, gdy stężenie MTX wyniesie  $< 0,1 \mu\text{M}$ , 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 rejestr obserwacyjny (badanie L2401) w celu zgromadzenia danych o długotrwałym bezpieczeństwie stosowania i skuteczności produktu u pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi z rearanżacją PDGFR-  $\beta$ , leczonych imatynibem. Dwudziestu trzech pacjentów włączonych do tego rejestru otrzymywało imatynib w dawce dobowej o medianie 264 mg (zakres: 100 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 bez translokacji genów zazwyczaj nie daje poprawy.

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

#### Badania kliniczne w HES/CEL

Przeprowadzono jedno otwarte, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy (badanie B2225), testujące imatynib w różnych populacjach pacjentów cierpiących na zagrażające życiu choroby związane z kinazą białkowo-tyrozynową Abl, Kit lub PDGFR. W badaniu tym 14 pacjentów z HES/CEL otrzymywało imatynib w dawce od 100 mg do 1 000 mg na dobę. Kolejnych 162 pacjentów z HES/CEL opisywanych w 35 opublikowanych opisach przypadków i seriach przypadków otrzymywało imatynib w dawce od 75 do 800 mg na dobę. Anomalie cytogenetyczne oceniano u 117 ze wszystkich 176 pacjentów. U 61 z tych 117 pacjentów zidentyfikowano kinazę fuzyjną FIP1L1-PDGFR $\alpha$ . W trzech innych publikacjach opisano dodatkowo czterech pacjentów z HES i dodatnim wynikiem na obecność kinazy fuzyjnej FIP1L1-PDGFR $\alpha$ . U wszystkich 65 pacjentów z obecnością kinazy fuzyjnej FIP1L1-PDGFR $\alpha$  uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną utrzymującą się przez wiele miesięcy (zakres od 1+ do 44+ miesięcy do czasu publikacji). Jak donoszono w ostatnio opublikowanej pracy, 21 ze wspomnianych 65 pacjentów również uzyskało całkowitą remisję molekularną, przy medianie czasu trwania obserwacji wynoszącej 28 miesięcy (zakres 13-67 miesięcy). Wiek tych pacjentów wahał się od 25 do 72 lat. Ponadto, w kartach obserwacji klinicznej badacze donosili o poprawie w zakresie objawów i innych zaburzeń funkcji narządów. Poprawa dotyczyła serca, układu nerwowego, skóry/tkanki podskórnej, układu oddechowego/klatki piersiowej/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 3 pacjentów z HES/CEL i rearanżacjami genu PDGFR. Wiek tych pacjentów mieścił się w zakresie od 2 do 16 lat, a imatynib podawano w dawce wynoszącej 300 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę lub w dawkach wynoszących od 200 do 400 mg na dobę. U wszystkich pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną, całkowitą odpowiedź cytogenetyczną i (lub) całkowitą odpowiedź molekularną.

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

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

Pierwszorzędowe kryterium skuteczności ustalono na podstawie obiektywnego odsetka odpowiedzi. Guzy musiały być mierzalne przynajmniej w jednym ognisku choroby, a charakterystyka odpowiedzi opierała się na kryteriach SWOG (ang. Southwestern Oncology Group). Wyniki przedstawiono w tabeli 5.

#### **Tabela 5 Najlepsza odpowiedź na leczenie w badaniu STIB2222 (GIST)**

|                      | Wszystkie dawki (n=147)<br>400 mg (n=73)<br>600 mg (n=74)<br>n (%) |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Najlepsza odpowiedź  |                                                                    |
| Odpowiedź całkowita  | 1 (0,7)                                                            |
| Odpowiedź częściowa  | 98 (66,7)                                                          |
| Stabilizacja choroby | 23 (15,6)                                                          |
| Progresja choroby    | 18 (12,2)                                                          |
| Nieoceniałne         | 5 (3,4)                                                            |
| Nieznane             | 2 (1,4)                                                            |

Nie było różnicy w stopniu odpowiedzi między obu grupami. Znaczna liczba pacjentów ze stabilizacją choroby w czasie analizy tymczasowej uzyskała częściową odpowiedź w wyniku dłuższego leczenia (mediana czasu obserwacji 31 miesięcy). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 13 tygodni (95% CI 12-23). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia u osób z odpowiedzią wynosiła 122 tygodnie (95% CI, 106-147), natomiast w całej populacji badania, były to 84 tygodnie (95% CI 71-109). Nie uzyskano mediany całkowitego przeżycia. Wynik analizy przeżywalności przeprowadzonej metodą Kaplana - Meiera dla przeżycia po 36 miesiącach obserwacji wynosi 68%.

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

#### Badania kliniczne z leczeniem adjuwantowym w GIST

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

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

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

Ryzyko nawrotu u pacjentów po operacji pierwotnego nowotworu GIST było oceniane retrospektywnie na podstawie następujących czynników prognostycznych: wielkość guza, indeks mitotyczny, umiejscowienie guza pierwotnego. Dane dotyczące indeksu mitotycznego uzyskano od 556 z 713 pacjentów z populacji ITT. W Tabeli 6 przedstawiono wyniki analizy podgrup pacjentów

zgodnie z klasyfikacją ryzyka wg Narodowego Instytutu Zdrowia Stanów Zjednoczonych (NIH) oraz Instytutu Patologii Sił Zbrojnych (AFIP). Nie zaobserwowano korzyści w grupach małego i bardzo małego ryzyka. Nie obserwowano poprawy przeżycia całkowitego.

**Tabela 6 Wyniki analizy RFS badania Z9001 w klasyfikacji ryzyka wg NIH i AFIP**

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

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

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

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

Leczenie imatynibem przez 36 miesięcy znacząco wydłużało czas przeżycia bez nawrotu w porównaniu z 12-miesięczną terapią imatynibem (całościowy współczynnik ryzyka (HR) = 0,46 [0,32; 0,65], p<0,0001) (Tabela 7, Rysunek 1).

Ponadto, 36-miesięczne leczenie imatynibem znacząco wydłużało całkowity czas przeżycia w porównaniu z 12-miesięcznym leczeniem imatynibem (HR = 0,45 [0,22; 0,89], p=0,0187) (Tabela 7, Rysunek 2).

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

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

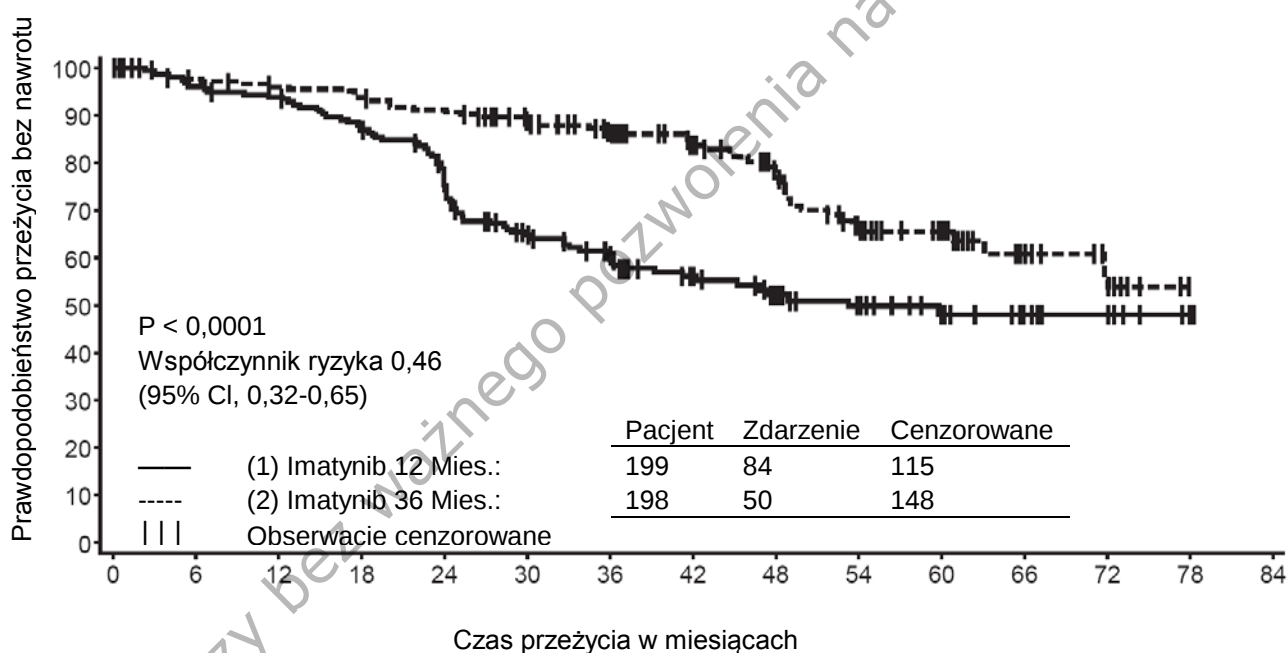
Analiza populacji ITT, tzn. całej populacji badania wykazała, że leczenie imatynibem przez 36 miesięcy było lepsze od leczenia trwającego 12 miesięcy. W planowanej analizie podgrup wyodrębnionych na podstawie typu mutacji, HR dla RFS w przypadku leczenia trwającego

36 miesięcy u pacjentów z mutacją w eksonie 11 wyniósł 0,35 [95% CI: 0,22; 0,56]. Z uwagi na małą liczbę obserwowanych zdarzeń nie można wyciągnąć wniosków dla podgrup z innymi, rzadszymi mutacjami.

**Tabela 7 12-miesięczne i 36-miesięczne leczenie imatynibem (Badanie SSGXVIII/AIO)**

| RFS              | 12-miesięczne leczenie<br>% (przedział ufności) | 36-miesięczne leczenie<br>% (przedział ufności) |
|------------------|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| 12 miesięcy      | 93,7 (89,2-96,4)                                | 95,9 (91,9-97,9)                                |
| 24 miesięcy      | 75,4 (68,6-81,0)                                | 90,7 (85,6-94,0)                                |
| 36 miesięcy      | 60,1 (52,5-66,9)                                | 86,6 (80,8-90,8)                                |
| 48 miesięcy      | 52,3 (44,0-59,8)                                | 78,3 (70,8-84,1)                                |
| 60 miesięcy      | 47,9 (39,0-56,3)                                | 65,6 (56,1-73,4)                                |
| <b>Przeżycie</b> |                                                 |                                                 |
| 36 miesięcy      | 94,0 (89,5-96,7)                                | 96,3 (92,4-98,2)                                |
| 48 miesięcy      | 87,9 (81,1-92,3)                                | 95,6 (91,2-97,8)                                |
| 60 miesięcy      | 81,7 (73,0-87,8)                                | 92,0 (85,3-95,7)                                |

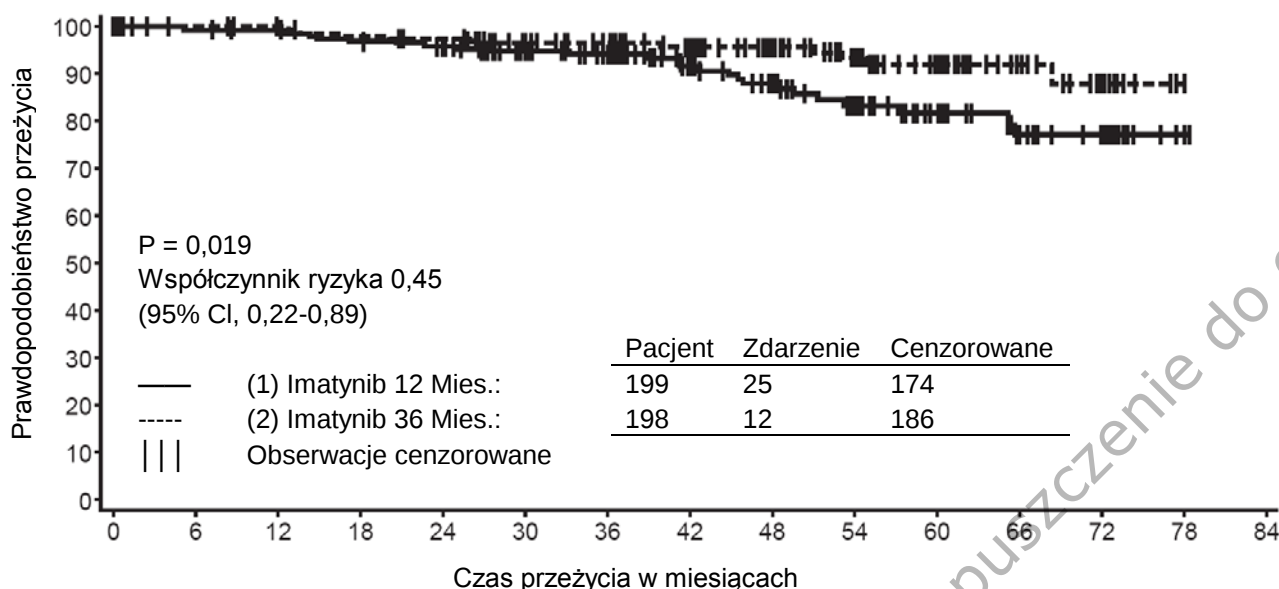
**Rysunek 1 Estymator Kaplana-Meiera dla pierwszorzędnego punktu końcowego - czasu przeżycia bez nawrotu (populacja ITT)**



Z ryzykiem zdarzeń

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

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



Z ryzykiem zdarzeń

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

Nie ma kontrolowanych badań z udziałem dzieci i młodzieży z c-Kit dodatnim GIST.

W 7 publikacjach opisano przypadki 17 pacjentów z GIST (z lub bez obecności Kit oraz mutacjami PDGFR). Wiek tych pacjentów wahał się od 8 do 18 lat, a imatynib podawano zarówno w leczeniu adjuwantowym, jak i w leczeniu przerzutów w dawkach wynoszących od 300 do 800 mg na dobę. U większości dzieci i młodzieży leczonych z powodu GIST brak jest danych potwierdzających występowanie c-kit lub mutacji PDGFR, co mogłoby prowadzić do mieszanych rezultatów klinicznych.

#### Badania kliniczne w DFSP

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

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Farmakokinetyka imatynibu

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

### Wchłanianie

Średnia bezwzględna dostępność biologiczna imatynibu wynosi 98%. Po podaniu doustnym 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 leku.

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

Imatynib i jego N-demetylowy metabolit stanowią łącznie około 65% radioaktywności we krwi ( $AUC_{(0-48h)}$ ). 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 metabolizmie imatynibu. Z leków, które mogą być stosowane jednocześnie z imatynibem (acetaminofen, acyklowir, allopurinol, amfoterycyna, cytarabina, erytromycyna, flukonazol, hydroksymocznik, norfloksacyna, penicylina V) tylko erytromycyna ( $IC_{50}=50 \mu\text{mol/l}$ ) i flukonazol ( $IC_{50}=118 \mu\text{mol/l}$ ) hamowały metabolizm imatynibu w stopniu, który może mieć kliniczne znaczenie.

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem standardowych substratów CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4/5 wykazano, że imatynib jest inhibitorem kompetycyjnym tych izoenzymów. Wartości  $K_i$  w mikrosomach izolowanych z ludzkiej wątroby wynosiły odpowiednio 27; 7,5 i 7,9  $\mu\text{mol/l}$ . Maksymalne stężenie imatynibu w osoczu pacjentów wynosi 2–4  $\mu\text{mol/l}$ . Dlatego możliwe jest zahamowanie metabolizmu leków podawanych jednocześnie z imatynibem i metabolizowanych przez CYP2D6 i (lub) CYP3A4/5. Imatynib nie wpływa na metabolizm 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  $^{14}\text{C}$ -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.

#### Właściwości farmakokinetyczne u pacjentów z GIST

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

#### Farmakokinetyka populacyjna

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

#### Farmakokinetyka u dzieci

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

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

#### Zaburzenia czynności narządów

Imatynib i jego metabolity nie są w znaczącym stopniu wydalone przez nerki. Pacjenci z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek wykazują większy całkowity wpływ leku zawartego w osoczu na organizm niż pacjenci z prawidłową czynnością nerek. Jest to zwiększenie średnio 1,5- do -2-krotne, co związane jest z 1,5-krotnym zwiększeniem w osoczu stężenia AGP, białka, z którym silnie wiąże się imatynib. Ponieważ imatynib jest tylko w nieznacznym stopniu wydalany przez nerki, klirens wolnego leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest prawdopodobnie zbliżony do takiego, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

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

Imatynib nie miał działania genotoksycznego w badaniach *in vitro* z zastosowaniem komórek bakteryjnych (test Ames), w badaniu *in vitro* z zastosowaniem komórek ssaków (chłoniaka mysiego) i *in vivo* w mikrojądrowym teście u szczurów. Pozytywne efekty genotoksyczności uzyskano dla imatynibu w badaniu *in vitro* komórek ssaków (komórki jajnika chomików) wykrywającym działanie klastogenne (aberracje chromosomowe) w czasie aktywności metabolicznej. Dwa z produktów pośrednich procesu wytwarzania, obecnych w produkcie końcowym, miało działanie mutagenne w teście Ames. Jeden z nich miał również działanie mutagenne w teście z zastosowaniem komórek chłoniaka mysiego.

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

W badaniu przed- i pourodzeniowego rozwoju u szczurów stwierdzono czerwoną wydzielinę z pochwy w 14. lub 15. dniu ciąży, w grupie otrzymującej doustnie dawkę 45 mg/kg mc./dobę. Po podaniu tej samej dawki liczba urodzonych martwych młodych oraz tych, które padły między 0. i 4. dniem po porodzie była zwiększona. U młodych pokolenia F<sub>1</sub>, 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 F<sub>1</sub> nie była zmieniona, ale zwiększyła się liczba resorpcji i zmniejszyła liczba żywych płodów po podaniu dawki 45 mg/kg mc./dobę. Dawka NOEL (brak działań) zarówno dla matek potomstwa jak i pokolenia F<sub>1</sub> wynosiła 15 mg/kg mc./dobę (jedna czwarta maksymalnej dawki stosowanej u ludzi czyli 800 mg).

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

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

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

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

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

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

Substancja czynna imatynib wykazuje zagrożenie środowiskowe dla organizmów żyjących w osadach.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Wapnia wodorofosforan bezwodny  
Krospowidon  
Magnezu stearynian

#### Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany  
Makrogol  
Tlenek żelaza żółty (E172)  
Talk  
Dwutlenek tytanu (E171)  
Tlenek żelaza czerwony (E172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

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

Blistry PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Aluminium  
Blistry OPA/Al/PVC//Aluminium

#### Imatinib Teva B.V. 100 mg tabletki powlekane

Opakowanie 60 lub 120 tabletek powlekanych w blistrach.

Opakowanie 20 x 1, 60 x 1, 120 x 1 lub 180 x 1 tabletek powlekanych w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

#### Imatinib Teva B.V. 400 mg tabletki powlekane

Opakowanie 30 lub 90 tabletek powlekanych w blistrach

Opakowanie 30 x 1 lub 90 x 1 tabletek powlekanych w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

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**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem

Holandia

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

EU/1/17/1243/001-012 (100 mg)

EU/1/17/1243/025-032 (400 mg)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

**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>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imatinib Teva B.V. 100 mg kapsułki twarde

Imatinib Teva B.V. 400 mg kapsułki twarde

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNYCH

Imatinib Teva B.V. 100 mg kapsułki twarde

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

Imatinib Teva B.V. 400 mg kapsułki twarde

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka twarda

Imatinib Teva B.V. 100 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczyste pomarańczowe kapsułki z czarnym oznaczeniem „7629” na korpusie kapsułki i czarnym oznaczeniem „TEVA” na wieczku kapsułki. Kapsułka zawiera granulowany proszek w kolorze białym do jasnożółtego.

Długość kapsułki wynosi od 19,1 mm do 19,7 mm, a szerokość wynosi 6,91 mm.

Imatinib Teva B.V. 400 mg kapsułki twarde

Nieprzezroczyste pomarańczowe kapsułki z czarnym oznaczeniem „7630” na korpusie kapsułki i czarnym oznaczeniem „TEVA” na wieczku kapsułki. Kapsułka zawiera granulowany proszek w kolorze białym do jasnożółtego.

Długość kapsułki wynosi od 23,0 mm do 23,6 mm, a szerokość wynosi 8,53 mm.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Imatinib Teva B.V. 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, lub w przebiegu przełomu blastycznego.
- dorosłych pacjentów z CML Ph+ w przełomie blastycznym.
- 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 rearanzacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptor - PDGFR).

- dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (ang. Hypereosinophilic Syndrome - HES) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (ang. Chronic Eosinophilic Leukemia - CEL) z rearanżacją FIP1L1-PDGFR $\alpha$ .

Nie oceniano wpływu imatynibu na wynik transplantacji szpiku.

Imatinib Teva B.V. jest wskazany w

- leczeniu dorosłych pacjentów ze złośliwymi, nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, Kit (CD 117) dodatnimi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. Gastrointestinal Stromal Tumors - GIST).
- leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z istotnym ryzykiem nawrotu po zabiegu usunięcia Kit (CD 117)-dodatnich nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST). Pacjenci z małym lub bardzo małym ryzykiem nawrotu nie powinni otrzymywać leczenia adjuwantowego.
- leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzowatymi włókniakomięsakami skóry (ang. dermatofibrosarcoma protuberans - DFSP) oraz dorosłych pacjentów z nawracającymi i (lub) z przerzutami DFSP, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego.

U dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży, skuteczność imatynibu została oceniona na podstawie współczynnika ogólnej odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej oraz okresu przeżycia wolnego od progresji choroby w CML, współczynnika odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej w Ph+ ALL, MDS/MPD, współczynnika odpowiedzi hematologicznej w HES/CEL oraz na podstawie obiektywnego współczynnika odpowiedzi u dorosłych pacjentów z DFSP. Doświadczenie ze stosowaniem imatynibu u pacjentów z MDS/MPD związanymi z rearanżacją genu PDGFR jest bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). 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.

Zalecaną dawkę należy przyjmować doustnie podczas posiłku, popijając dużą szklanką wody, w celu zminimalizowania ryzyka podrażnienia przewodu pokarmowego. Dawki po 400 mg lub 600 mg należy podawać raz na dobę, natomiast dobową dawkę 800 mg należy podawać w dwóch dawkach po 400 mg, rano i wieczorem. Pacjentom (dzieci), którzy nie są zdolni połknąć kapsułek, można rozpuścić zawartość kapsułek w szklance niegazowanej wody lub soku jabłkowego. Ponieważ w badaniach na zwierzętach stwierdzono toksyczny wpływ na rozrodczość, a potencjalne ryzyko dla płodu ludzkiego nie jest znane, kobiety w wieku rozrodczym, które otwierają kapsułki należy poinstruować, żeby postępowały ostrożnie z ich zawartością; unikały kontaktu proszku ze skórą, oczami oraz nie wdychały go (patrz punkt 4.6). Po zakończeniu takiego przygotowania produktu leczniczego należy natychmiast umyć ręce.

### Dawkowanie w CML u dorosłych pacjentów

Zalecane dawkowanie produktu leczniczego Imatinib Teva B.V. wynosi 600 mg/dobę u dorosłych pacjentów w przebiegu przełomu blastycznego. Przełom blastyczny jest definiowany jako stan, w którym liczba blastów we krwi lub szpiku jest  $\geq 30\%$  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 800 mg (podawanych w dwóch dawkach po 400 mg) w leczeniu przełomu blastycznego w następujących przypadkach: postęp choroby (na każdym jej etapie); brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej po co najmniej 3 miesiącach leczenia; brak odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia; lub utrata osiągniętej uprzednio odpowiedzi hematologicznej i (lub) cytogenetycznej. Po zwiększeniu dawki należy uważnie obserwować pacjentów, ponieważ jej zwiększenie może spowodować nasilenie występowania działań niepożądanych.

#### Dawkowanie w CML u dzieci i młodzieży

Dawkowanie u dzieci należy ustalać na podstawie powierzchni ciała ( $\text{mg}/\text{m}^2$  pc.). U dzieci w fazie przewlekłej CML i fazach zaawansowanych CML zaleca się dawkę  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  pc. na dobę (nie należy stosować całkowitej dawki większej niż 800 mg). Produkt można podawać w postaci jednej dawki na dobę lub można podzielić dawkę dobową na dwie części – jedną podawaną rano i drugą wieczorem. Zalecenia dotyczące dawkowania są oparte na stosowaniu u małej liczby dzieci i młodzieży (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Brak doświadczenia w leczeniu dzieci poniżej 2 lat.

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

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

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

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

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

#### Dawkowanie w Ph+ ALL u dzieci

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

#### Dawkowanie w MDS/MPD

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Teva B.V. to 400 mg/dobę u dorosłych pacjentów z MDS/MPD.

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

#### Dawkowanie w HES/CEL

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Teva B.V. wynosi 100 mg na dobę u dorosłych pacjentów z HES/CEL.

Można rozważyć zwiększenie dawki ze 100 mg do 400 mg przy braku działań 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 GIST

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Teva B.V. u dorosłych pacjentów z postaciami GIST nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami, wynosi 400 mg/dobę.

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

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

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Teva B.V. w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów po resekcji GIST wynosi 400 mg na dobę. Optymalny czas trwania leczenia nie został jeszcze ustalony. Długość leczenia tego wskazania w badaniu klinicznym wynosiła 36 miesięcy (patrz punkt 5.1).

#### Dawkowanie w DFSP

U dorosłych pacjentów z DFSP zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Teva B.V. to 800 mg na dobę.

#### Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane

##### *Pozahematologiczne działania niepożądane*

W przypadku wystąpienia poważnych, pozahematologicznych działań niepożądanych należy przerwać leczenie imatinibem do czasu ich ustąpienia. Następnie w zależności od początkowego stopnia ciężkości działania 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 imatinibu 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 imatinibem można kontynuować stosując zmniejszone dawki dobowe. U dorosłych dawkę należy zmniejszyć z 400 mg do 300 mg lub z 600 mg do 400 mg, lub z 800 mg do 600 mg, a u dzieci z 340 mg/m<sup>2</sup> pc. do 260 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę.

##### *Hematologiczne działania niepożądane*

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

Dostosowanie dawki u pacjentów z neutropenią i trombocytopenią:

|                                         |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HES/CEL<br>(dawka początkowa<br>100 mg) | ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l<br>i (lub)<br>płytki krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l | 1. Przerwać podawanie imatinibu aż do czasu<br>gdy ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l, a płytki<br>krwi ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l.<br>2. Ponownie rozpocząć leczenie imatinibem w<br>dawce stosowanej uprzednio (tj. przed<br>wystąpieniem ciężkiego działania<br>niepożądanego). |
|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                                                                                      |                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| MDS/MPD<br>(dawka początkowa<br>400 mg)<br>HES/CEL<br>(po dawce 400 mg)                                              | ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l<br>i (lub)<br>płytki krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l              | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przerwać podawanie imatynibu do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l i płytki krwi ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Ponownie rozpocząć leczenie imatynibem w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego).</li> <li>3. W przypadku ponownego zmniejszenia ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l i (lub) płytek krwi &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania imatynibu w dawce zmniejszonej do 300 mg.</li> </ol>                                                                                                                                                                |
| CML w fazie przewlekłej u dzieci i młodzieży<br>(po dawce 340 mg/m <sup>2</sup> pc.)                                 | ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l<br>i (lub)<br>płytki krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l              | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l i płytki krwi ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Ponownie rozpocząć leczenie imatynibem w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego).</li> <li>3. W przypadku ponownego zmniejszenia ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l i (lub) płytek krwi &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, i (lub) płytek krwi &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania imatynibu w dawce zmniejszonej do 260 mg/m<sup>2</sup> pc.</li> </ol>                                                                                               |
| Przełom blastyczny i Ph+ ALL<br>(dawka początkowa 600 mg)                                                            | <sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l<br>i (lub)<br>płytki krwi < 10 x 10 <sup>9</sup> /l | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest spowodowany białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja).</li> <li>2. Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę imatynibu do 400 mg.</li> <li>3. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dawkę należy zmniejszyć do 300 mg.</li> <li>4. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 4 tygodni i nadal nie jest spowodowany białaczką, należy przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l i płytki krwi ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l. Następnie, należy ponownie podjąć leczenie podając dawkę 300 mg.</li> </ol>                                                         |
| CML w fazie akceleracji i przełomu blastycznego u dzieci i młodzieży<br>(dawka początkowa 340 mg/m <sup>2</sup> pc.) | <sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l<br>i (lub)<br>płytki krwi < 10 x 10 <sup>9</sup> /l | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest spowodowany białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja).</li> <li>2. Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę imatynibu do 260 mg/m<sup>2</sup> pc.</li> <li>3. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dawkę należy zmniejszyć do 200 mg/m<sup>2</sup> pc.</li> <li>4. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 4 tygodni i nadal nie jest spowodowany białaczką, należy przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l i płytki krwi ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l. Następnie, należy</li> <li>5. i płytki krwi ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l. Następnie, należy</li> </ol> |

|                                                                                                                                                         |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                         |                                                                                    | ponownie podjąć leczenie podając dawkę 200 mg/m <sup>2</sup> pc.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| DFSP<br>(w dawce 800 mg)                                                                                                                                | ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l<br>i (lub)<br>płytki krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l | 1. Przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l i płytki krwi ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l.<br>2. Wznović leczenie imatynibem w dawce 600 mg.<br>3. W razie ponownego zmniejszenia ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i (lub) płytek krwi < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania imatynibu w dawce zmniejszonej do 400 mg. |
| ANC (ang. Absolute Neutrophil Count) = bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych<br><sup>a</sup> występujące po co najmniej 1 miesiącu leczenia |                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

#### Szczególne populacje pacjentów

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

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

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

Klasyfikacja zaburzeń wątroby:

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

GGN = górna granica normy w danej instytucji

AspAT = aminotransferaza asparaginianowa

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

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

### 4.3 Przeciwwskazania

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

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Jednoczesne podawanie imatynibu z innymi produktami leczniczymi, które indukują CYP3A4 (np. deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital lub ziele dziurawca zwyczajnego *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*).

#### Toksyczność dla wątroby

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

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

#### Zatrzymanie płynów

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

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

#### Pacjenci z chorobami serca

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

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

#### Krwawienie z przewodu pokarmowego

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

Ponadto, po wprowadzeniu imatinibu do obrotu, u pacjentów z CML, ALL i innymi chorobami zgłaszano występowanie poszerzenia naczyń okolicy przedodźwiernikowej żołądka, tzw. żołądka arbuzowatego (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 Teva B.V.

#### Zespół rozpadu guza

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

#### Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

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

U pacjentów należy wykonać badania pod kątem zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Imatinib Teva B.V. 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 Imatinib Teva B.V., 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).

### Badania laboratoryjne

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

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

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

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

### Dzieci i młodzież

Donoszono o przypadkach opóźnienia wzrostu u otrzymujących imatynib dzieci i młodzieży przed okresem dojrzewania. Długoterminowe skutki długotrwałego leczenia imatynibem na wzrost u dzieci nie są znane. Dlatego jest zalecane ściśle monitorowanie wzrostu u dzieci w czasie leczenia imatynibem (patrz punkt 4.8).

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

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

Substancje hamujące aktywność izoenzymu CYP3A4 cytochromu P-450 (np. inhibitory proteazy, takie jak indynawir, lopinawir/rytonawir, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, nelfinawir, boceprewir; azolowe leki przeciwgrzybicze, w tym ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol; niektóre antybiotyki makrolidowe, takie jak erytromycyna, klarytromycyna i telitromycyna) mogą spowalniać metabolizm imatynibu i powodować zwiększenie jego stężenia. Obserwowano znacząco większe narażenie na imatynib (średnie wartości  $C_{max}$  i AUC imatynibu wzrosły odpowiednio o 26% i 40%) zdrowych ochotników, którym jednocześnie podano jednorazowo ketokonazol (inhibitor CYP3A4). Należy zachować ostrożność w czasie jednoczesnego stosowania imatynibu z inhibitorami enzymów 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 zwyczajnego) mogą istotnie zmniejszyć ekspozycję na imatynib potencjalnie zwiększając ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Upřednie wielokrotne podawanie ryfampicyny w dawce 600 mg, a następnie podanie jednej dawki imatynibu w ilości 400 mg spowodowało zmniejszenie  $C_{max}$  i  $AUC_{(0-\infty)}$  odpowiednio o co najmniej 54% i 74%, w stosunku do wartości uzyskanych bez upředniego podawania ryfampicyny. Podobne wyniki obserwowano u pacjentów z glejakami złośliwymi leczonych imatynibem podczas przyjmowania produktów leczniczych przeciwpadaczkowych

pobudzających enzymy (EIAED), takich jak karbamazepina, okskarbazepina i fenytoina. Pole pod krzywą zależności stężenia imatynibu w osoczu od czasu zmniejszyło się o 73% w porównaniu z pacjentami nie przyjmującymi leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy. Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfampicyny oraz innych silnych induktorów CYP3A4 i imatynibu.

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

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

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

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

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

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie duże dawki imatynibu i paracetamolu.

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

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

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

### Kobiety w wieku rozrodczym

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

### Ciąża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania imatynibu u kobiet w ciąży. Po wprowadzeniu imatynibu do obrotu zgłaszano występowanie samoistnych poronień i wad wrodzonych u dzieci matek,

które przyjmowały imatynib. Jednakże badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Potencjalne zagrożenie dla płodu nie jest znane. Imatynibu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli imatynib jest stosowany u kobiety ciężarnej, pacjentka musi być poinformowana o 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). Badań z udziałem pacjentów otrzymujących imatynib, dotyczących wpływu na płodność i gametogenezę nie przeprowadzono. Pacjenci leczeni imatynibem zwracający uwagę na swoją płodność, powinni skonsultować się z lekarzem

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

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

### **4.8 Działania niepożądane**

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

Poza dwoma wyjątkami działania niepożądane były podobne we wszystkich wskazaniach.

U pacjentów z CML obserwowano więcej przypadków mielosupresji, niż u pacjentów z GIST, co jest prawdopodobnie związane z chorobą podstawową. W badaniu z udziałem pacjentów z nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami GIST u 7 pacjentów (5%) wystąpiły działania niepożądane w stopniu 3. lub 4. według CTC (ang. CTC - Common Toxicity Criteria) w postaci krwawienia z przewodu pokarmowego (3 pacjentów), krwawienia wewnątrz guza (3 pacjentów) lub obydwu rodzajów krwawień (1 pacjent). Umieszczenie guza w przewodzie pokarmowym może być przyczyną krwawienia z przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.4). Krwawienia z przewodu pokarmowego i krwawienia wewnątrz guza mogą być ciężkie i czasami mogą zakończyć się zgonem.

Do najczęściej zgłaszanych ( $\geq 10\%$ ) działań niepożądanych związanych ze stosowaniem imatynibu w obu wskazaniach należały: nudności o niewielkim nasileniu, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zmęczenie, bóle mięśni, kurcze mięśni i wysypka. We wszystkich badaniach często obserwowano

powierzchowe 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, działania 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 prowadzonych w populacji dzieci i młodzieży nie stwierdzono szczególnych działań niepożądanych.

### Objawy niepożądane

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**

| <b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Niezbyt często</i>                                                       | Zakażenia wirusem <i>Herpes zoster</i> , <i>Herpes simplex</i> , zapalenie nosogardła, zapalenie płuc <sup>1</sup> , zapalenie zatok, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenie układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica |
| <i>Rzadko</i>                                                               | Zakażenie grzybicze                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Częstość nieznana</i>                                                    | Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B*                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Rzadko</i>                                                               | Zespół rozpadu guza                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <i>Częstość nieznana</i>                                                    | Krwawienie z guza/martwica guza*                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Częstość nieznana</i>                                                    | Wstrząs anafilaktyczny*                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <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                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                              |

|                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Często</i>                                                         | Jadłowstręt                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>Niezbyt często</i>                                                 | Hipokaliemia, zwiększony apetyt, hipofosfatemia, zmniejszony apetyt, odwodnienie, dna moczanowa, hiperurikemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, hiponatremia                                                                                  |
| <i>Rzadko</i>                                                         | Hiperkaliemia, hipomagnezemia                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>                                          |                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Często</i>                                                         | Bezsenność                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Niezbyt często</i>                                                 | Depresja, osłabienie popędu płciowego, lęk                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Rzadko</i>                                                         | Stan splątania                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Bardzo często</i>                                                  | Ból głowy <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                      |
| <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*                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Zaburzenia oka</b>                                                 |                                                                                                                                                                                                                                             |
| <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, obrzęk tarczy nerwu wzrokowego                                                                                                                                                                                               |
| <i>Częstość nieznana</i>                                              | Krwotok do ciała szklistego*                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>                                     |                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Niezbyt często</i>                                                 | Zawroty głowy, szum uszny, utrata słuchu                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Zaburzenia serca</b>                                               |                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Niezbyt często</i>                                                 | Kołatania, częstoskurcz, zastoinowa niewydolność serca <sup>3</sup> , obrzęk płuc                                                                                                                                                           |
| <i>Rzadko</i>                                                         | Niemiarowość, migotanie przedsionków, zatrzymanie serca, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy                                                                                                                     |
| <i>Częstość nieznana</i>                                              | Zapalenie osierdza*, tamponada serca*                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Zaburzenia naczyniowe<sup>4</sup></b>                              |                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Często</i>                                                         | Zaczerwienie twarzy, krwotok                                                                                                                                                                                                                |
| <i>Niezbyt często</i>                                                 | Nadciśnienie, krwiał, krwiał podtwardówkowy, zimne palce nóg i rąk, niedociśnienie, zespół Raynauda                                                                                                                                         |
| <i>Częstość nieznana</i>                                              | Zakrzepica/zator*                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Często</i>                                                         | Duszności, krwawienie z nosa, kaszel                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Niezbyt często</i>                                                 | Wysięk opłucnowy <sup>5</sup> , ból gardła i krtani, zapalenie gardła                                                                                                                                                                       |
| <i>Rzadko</i>                                                         | Ból związany z zapaleniem opłucnej, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, krwotok płucny                                                                                                                                                   |
| <i>Częstość nieznana</i>                                              | Ostra niewydolność oddechowa <sup>11</sup> *, choroba śródmiąższowa płuc*                                                                                                                                                                   |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Bardzo często</i>                                                  | Nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha <sup>6</sup>                                                                                                                                                                         |
| <i>Często</i>                                                         | Wzdęcia, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przelykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, zapalenie żołądka                                                                                                                                   |
| <i>Niezbyt często</i>                                                 | Zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego <sup>7</sup> , odbijanie się, smołowate stolce, zapalenie przełyku, wodobrzusze, wrzód żołądka, krwawe wymioty, zapalenie warg, dysfagia, zapalenie trzustki |
| <i>Rzadko</i>                                                         | Zapalenie okrężnicy, niedrożność jelita, stan zapalny jelita grubego                                                                                                                                                                        |
| <i>Częstość nieznana</i>                                              | Niedrożność jelit*, perforacja przewodu pokarmowego*, zapalenie uchyłka*, poszerzenie naczyń okolicy przedodźwiernikowej żołądka - tzw. żołądek arbużowaty (GAVE)*                                                                          |

|                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Często</i>                                            | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Niezbyt często</i>                                    | Hiperbilirubinemia, zapalenie wątroby, żółtaczką                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <i>Rzadko</i>                                            | Niewydolność wątroby <sup>8</sup> , martwica wątroby                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Bardzo często</i>                                     | Obrzęk okołoczołowy, 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, złuszczenie zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zapalenie mieszków włosowych, wybroczyny, łuszczyca, plamica, nadmierna pigmentacja skóry, wysypki pęcherzowe |
| <i>Rzadko</i>                                            | Ostra dermatoza z gorączką i neutrofilia (zespół Sweeta), przebarwienia paznokci, obrzęk naczyńniruchowy, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP - acute generalised exanthematous pustulosis)                |
| <i>Częstość nieznana</i>                                 | Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej*, rogowacenie liszajowate*, liszaj płaski*, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)*                                                                                                                               |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Bardzo często</i>                                     | Skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni, bóle stawów i bóle kości <sup>10</sup>                                                                                                                                                                                                                              |
| <i>Często</i>                                            | Obrzęk stawów                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>Niezbyt często</i>                                    | Szttywność stawów i mięśni                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <i>Rzadko</i>                                            | Oslabienie mięśni, zapalenie stawów, rhabdomyoliza/miopatia                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>Częstość nieznana</i>                                 | Martwica jałowa/martwica stawu biodrowego*, opóźnienie wzrostu u dzieci*                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Niezbyt często</i>                                    | Ból nerki, krwimocz, ostra niewydolność nerek, częste oddawanie moczu                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>Częstość nieznana</i>                                 | Przewlekła niewydolność nerek                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Niezbyt często</i>                                    | Ginekomastia, zaburzenia erekcji, krwotok miesięczkowy, nieregularna menstruacja, zaburzenia seksualne, ból brodawek sutkowych, powiększenie piersi, obrzęk moszny                                                                                                                                                                |
| <i>Rzadko</i>                                            | Krwotoczne ciało żółte/krwotoczna torbiel jajnika                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Bardzo często</i>                                     | Zatrzymanie płynów i obrzęk, uczucie zmęczenia                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <i>Często</i>                                            | Oslabienie, gorączka, obrzęk tkanki podskórnej, dreszcze, zeszttywnienie mięśni                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Niezbyt często</i>                                    | Ból klatki piersiowej, złe samopoczucie                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Bardzo często</i>                                     | Zwiększenie masy ciała                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <i>Często</i>                                            | Zmniejszenie masy ciała                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Niezbyt często</i>                                    | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi                                                                                                                   |
| <i>Rzadko</i>                                            | Zwiększenie aktywności amylazy we krwi                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

\* Wymienione działania niepożądane były zgłaszane w związku ze stosowaniem imatynibu

w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Należą do nich zgłoszenia 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 liczbie, oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowo-skutkowego z narażeniem na imatynib nie zawsze jest możliwe.

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

#### Odchylenia od normy w badaniach laboratoryjnych

##### *Hematologia*

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

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

### *Biochemia*

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

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

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B*

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

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

## **4.9 Przedawkowanie**

Doświadczenie z dawkami większymi niż zalecana dawka lecznicza jest ograniczone. Pojedyncze przypadki przedawkowania imatinibu 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: inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE01

#### Mechanizm działania

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

#### Rezultat działania farmakodynamicznego

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

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

Imatynib jest również inhibitorem receptorów kinaz tyrozynowych płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. PDGF - Platelet-Derived Growth Factor), PDGF-R i hamuje procesy komórkowe aktywowane przez PDGF. 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 badania drugiej fazy, bez grupy kontrolnej, z udziałem pacjentów z CML z dodatnim chromosomem Philadelphia (Ph+), w przełomie blastycznym. Dodatkowo, w dwóch badaniach I fazy i jednym badaniu II fazy leczono dzieci.

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

**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.

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

**Tabela 2 Odpowiedź na leczenie u dorosłych pacjentów z CML**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Badanie 0102 dane po 38 miesiącach<br>Mieloidalny przełom blastyczny<br>( $n=260$ ) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | % pacjentów (CI <sub>95%</sub> )                                                    |
| Odpowiedź hematologiczna <sup>1</sup><br>Całkowita odpowiedź hematologiczna CHR)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 31% (25,2-36,8)                                                                     |
| Brak objawów białaczki (NEL)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 8%                                                                                  |
| Powrót do fazy przewlekłej (RTC)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 5%                                                                                  |
| Większa odpowiedź cytogenetyczna <sup>2</sup><br>Całkowita                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 18%                                                                                 |
| (Potwierdzona <sup>3</sup> ) [95% CI]                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 15% (11,2-20,4)                                                                     |
| Częściowa                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 7%                                                                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | (2%) [0,6-4,4]                                                                      |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 8%                                                                                  |
| <p><sup>1</sup><b>Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie odpowiedzi powinny być potwierdzone po <math>\geq 4</math> tygodniach):</b><br/>           CHR (ang. Complete Haematological Response): w badaniu 0102 [<math>ANC \geq 1,5 \times 10^9/l</math>, płytki krwi <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>, brak blastów we krwi, blasty w szpiku kostnym <math>&lt; 5\%</math> i brak pozaszpikowych ognisk białaczki].<br/>           NEL (ang. No Evidence of Leukaemia): Kryteria jak w przypadku całkowitej CHR, ale <math>ANC \geq 1 \times 10^9/l</math>, płytki krwi <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>.<br/>           RTC (ang. Return to Chronic Phase): <math>&lt; 15\%</math> blastów w szpiku kostnym i krwi obwodowej, <math>&lt; 30\%</math> blastów + promielocytów w szpiku kostnym i krwi obwodowej, <math>&lt; 20\%</math> granulocytów zasadochłonnych we krwi obwodowej, brak pozaszpikowych ognisk białaczki z wyjątkiem śledziony i wątroby.</p> <p><sup>2</sup><b>Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej:</b><br/>           Większa odpowiedź cytogenetyczna zawiera połączone wskaźniki odpowiedzi całkowitej i częściowej: odpowiedź całkowita (0% metafaz Ph+), odpowiedź częściowa (1–35%).</p> <p><sup>3</sup> Całkowita odpowiedź cytogenetyczna potwierdzona drugim badaniem cytogenetycznym szpiku wykonanym co najmniej jeden miesiąc po badaniu wstępnym.</p> |                                                                                     |

*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/m<sup>2</sup> pc./dobę ( $n=5$ ), 340 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę ( $n=9$ ), 440 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę ( $n=7$ ) i 570 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę ( $n=5$ ). Z 9 pacjentów w fazie przewlekłej CML i wykonanymi badaniami cytogenetycznymi 4 (44%) i 3 (33%) osiągnęło, odpowiednio, całkowitą i częściową odpowiedź cytogenetyczną, odsetek MCyR wynosił 77%.

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/m<sup>2</sup> pc./dobę bez przerw przy braku toksyczności zależnej od dawki. Leczenie imatynibem powodowało szybką całkowitą odpowiedź hematologiczną (ang. CHR- complete haematological response) u 78% dzieci i młodzieży z nowo zdiagnozowaną CML po 8 tygodniach leczenia. Wysoki współczynnik CHR u 65% pacjentów towarzyszył całkowitej odpowiedzi cytogenetycznej (ang. CCyR – complete cytogenetic response), która jest porównywalna do wyników obserwowanych u dorosłych. Ponadto, w grupie badanej obserwowano częściową odpowiedź cytogenetyczną (ang. PCyR – partial cytogenetic response) u 16% pacjentów, a większą odpowiedź cytogenetyczną (ang. MCyR - major cytogenetic response) u 81% pacjentów. Większość pacjentów osiągnęła 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**

| <b>Badanie ADE10</b>            |                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Faza wstępna                    | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 1-5;<br>CP 200 mg/m <sup>2</sup> iv., dni 3, 4, 5;<br>MTX 12 mg dooponowo, dzień 1                                                                                                                   |
| Indukcja remisji                | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 6-7, 13-16;<br>VCR 1 mg iv., dni 7, 14;<br>IDA 8 mg/m <sup>2</sup> iv. (0.5 h), dni 7, 8, 14, 15;<br>CP 500 mg/m <sup>2</sup> iv. (1 h) dzień 1;<br>Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> iv., dni 22-25, 29-32 |
| Konsolidacja leczenia I, III, V | MTX 500 mg/m <sup>2</sup> iv. (24 h), dni 1, 15;                                                                                                                                                                                            |

|                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                     | 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dzień 1-20                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Konsolidacja leczenia II, IV                                                                        | Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> iv. (1 h), dni 1-5;<br>VM26 60 mg/m <sup>2</sup> iv. (1 h), dni 1-5                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Badanie AAU02</b>                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Leczenie indukcyjne ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)                                                       | Daunorubicyna 30 mg/m <sup>2</sup> iv., dni 1-3, 15-16;<br>VCR 2 mg całkowita dawka iv., dni 1, 8, 15, 22;<br>CP 750 mg/m <sup>2</sup> iv., dni 1, 8;<br>Prednizon 60 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 1-7, 15-21;<br>IDA 9 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 1-28;<br>MTX 15 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22;<br>Ara-C 40 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22;<br>Metylprednizolon 40 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22 |
| Konsolidacja leczenia ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)                                                     | Ara-C 1 000 mg/m <sup>2</sup> /12 h iv.(3 h), dni 1-4;<br>Mitoksantron 10 mg/m <sup>2</sup> iv. dni 3-5;<br>MTX 15 mg dooponowo, dzień 1;<br>Metylprednizolon 40 mg dooponowo, dzień 1                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Badanie ADE04</b>                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Faza wstępna                                                                                        | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 1-5;<br>CP 200 mg/m <sup>2</sup> iv., dni 3-5;<br>MTX 15 mg dooponowo, dzień 1                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Leczenie indukcyjne I                                                                               | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 1-5;<br>VCR 2 mg iv., dni 6, 13, 20;<br>Daunorubicyna 45 mg/m <sup>2</sup> iv., dni 6-7, 13-14                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Leczenie indukcyjne II                                                                              | CP 1 g/m <sup>2</sup> iv. (1 h), dni 26, 46;<br>Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> iv. (1 h), dni 28-31, 35-38, 42-45;<br>6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 26-46                                                                                                                                                                                                                                              |
| Konsolidacja leczenia                                                                               | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 1-5;<br>Windezyna 3 mg/m <sup>2</sup> iv., dzień 1;<br>MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> iv. (24 h), dzień 1;<br>Etopozyd 250 mg/m <sup>2</sup> iv. (1 h) dni 4-5;<br>Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> iv. (3 h, q 12 h), dzień 5                                                                                                                                                   |
| <b>Badanie AJP01</b>                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Leczenie indukcyjne                                                                                 | CP 1,2 g/m <sup>2</sup> iv. (3 h), dzień 1;<br>Daunorubicyna 60 mg/m <sup>2</sup> iv. (1 h), dni 1-3;<br>Winkrystyna 1,3 mg/m <sup>2</sup> iv., dni 1, 8, 15, 21;<br>Prednizolon 60 mg/m <sup>2</sup> /dobę doustnie                                                                                                                                                                                         |
| Konsolidacja leczenia                                                                               | Naprzemienna chemioterapia: duże dawki chemioterapii z MTX 1 g/m <sup>2</sup> iv. (24 h), dzień 1, i Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> iv. (q 12 h), dni 2-3, dla 4 cykli                                                                                                                                                                                                                                             |
| Podtrzymywanie remisji                                                                              | VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> iv., dzień 1;<br>Prednizolon 60 mg/m <sup>2</sup> doustnie, dni 1-5                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Badanie AUS01</b>                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Leczenie indukcyjno-konsolidacyjne                                                                  | Schemat Hyper-CVAD regimen: CP 300 mg/m <sup>2</sup> iv. (3 h, q 12 h), dzień 1-3;<br>Winkrystyna 2 mg iv., dzień 4, 11;<br>Doksorubicyna 50 mg/m <sup>2</sup> iv. (24 h), dzień 4;<br>DEX 40 mg/dobę w dniach 1-4 i 11-14, naprzemiennie z MTX 1 g/m <sup>2</sup> iv. (24 h), dzień 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> iv. (2 h, q 12 h), dni 2-3 (ogółem 8 kursów leczenia)                                       |
| Podtrzymywanie remisji                                                                              | VCR 2 mg iv. co miesiąc przez 13 miesięcy;<br>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/m<sup>2</sup> pc./dobę) w skojarzeniu z intensywną chemioterapią po leczeniu indukcyjnym. Imatynib podawano z przerwami kohortom 1-5, zwiększając czas trwania i przyspieszając rozpoczęcie 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<br>(3 tygodnie)  | VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę, iv.): dni 1-5<br>Ifosfamid (1,8 g/m <sup>2</sup> pc./dobę, iv.): dni 1-5<br>MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> pc./dawka co 3 godz., x 8 dawek/dobę, iv.): dni 1-5<br>G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 6-15 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru<br>IT Metotreksat (dostosowany do wieku): TYLKO dzień 1<br>Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 8, 15                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Konsolidacja blok 2<br>(3 tygodnie)  | Metotreksat (5 g/m <sup>2</sup> pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dzień 1<br>Leukoworyna (75 mg/m <sup>2</sup> pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m <sup>2</sup> pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek)iii: dni 2. i 3.<br>Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 1<br>ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> pc./dawkę co 12 godz. x 4, iv.): dni 2 i 3<br>G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 4-13 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru                                                                                                                                                                                                                                          |
| Reindukcja blok 1<br>(3 tygodnie)    | VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę, iv.): dni 1, 8 i 15<br>DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę w bolusie, iv.): dni 1 i 2<br>CPM (250 mg/m <sup>2</sup> pc./dawkę co 12 godz. x 4 dawki, iv.): dni 3 i 4<br>PEG-ASP (2500 j.m./m <sup>2</sup> pc., im.): dzień 4<br>G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 5-14 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru<br>Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 15<br>DEX (6 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę, po.): dni 1-7 i 15-21                                                                                                                                                                                              |
| Intensyfikacja blok 1<br>(9 tygodni) | Metotreksat (5 g/m <sup>2</sup> pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dni 1 i 15<br>Leukoworyna (75 mg/m <sup>2</sup> pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m <sup>2</sup> pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek)iii: dni 2, 3, 16 i 17<br>Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 22<br>VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę, iv.): dni 22-26<br>CPM (300 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę, iv.): dni 22-26<br>MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> pc./dobę, iv.): dni 22-26<br>G-CSF (5 µg/kg mc., sc.): dni 27-36 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru<br>ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> pc., co 12 godz., iv.): dni 43, 44<br>L-ASP (6000 j.m./m <sup>2</sup> pc., im.): dzień 44. |

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

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

Badanie AIT07 było wieloośrodkowym, otwartym, badaniem II/III fazy z randomizacją, z udziałem 128 pacjentów (w wieku 1 do < 18 lat) leczonych imatynibem w skojarzeniu z chemioterapią. Dane

z tego badania dotyczące bezpieczeństwa wydają się być zgodne z profilem bezpieczeństwa imatynibu u pacjentów z Ph+ ALL.

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

#### Badania kliniczne w MDS/MPD

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

Prowadzono rejestr obserwacyjny (badanie L2401) w celu zgromadzenia danych o długotrwałym bezpieczeństwie stosowania i skuteczności produktu u pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi z rearanżacją PDGFR-  $\beta$  leczonych imatynibem. Dwudziestu trzech pacjentów włączonych do tego rejestru otrzymywało imatynib w dawce dobowej o medianie 264 mg (zakres: 100 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 bez translokacji genów zazwyczaj nie daje poprawy.

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

#### Badania kliniczne w HES/CEL

Przeprowadzono jedno otwarte, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy (badanie B2225), testujące imatynib w różnych populacjach pacjentów cierpiących na zagrażające życiu choroby związane z kinazą białkowo-tyrozynową Abl, Kit lub PDGFR. W badaniu tym 14 pacjentów z HES/CEL otrzymywało imatynib w dawce od 100 mg do 1 000 mg na dobę. Kolejnych 162 pacjentów z HES/CEL opisywanych w 35 opublikowanych opisach przypadków i seriach przypadków otrzymywało imatynib w dawce od 75 do 800 mg na dobę. Anomalie cytogenetyczne oceniano u 117 ze wszystkich 176 pacjentów. U 61 z tych 117 pacjentów zidentyfikowano kinazę fuzyjną FIP1L1-PDGFR $\alpha$ . W trzech innych publikacjach opisano dodatkowo czterech pacjentów z HES i dodatnim wynikiem na obecność kinazy fuzyjnej FIP1L1-PDGFR $\alpha$ . U wszystkich 65 pacjentów z obecnością kinazy fuzyjnej FIP1L1-PDGFR $\alpha$  uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną utrzymującą się przez wiele miesięcy (zakres od 1+ do 44+ miesięcy do czasu publikacji). Jak donoszono w ostatnio opublikowanej pracy, 21 ze wspomnianych 65 pacjentów również uzyskało całkowitą remisję molekularną, przy medianie czasu trwania obserwacji wynoszącej 28 miesięcy (zakres 13-67 miesięcy). Wiek tych pacjentów wahał się od 25 do 72 lat. Ponadto, w kartach obserwacji klinicznej badacze donosili o poprawie w zakresie objawów i innych zaburzeń funkcji narządów. Poprawa dotyczyła serca, układu nerwowego, skóry/tkanki podskórnej, układu oddechowego/klatki piersiowej/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 3 pacjentów z HES/CEL i rearanżacjami genu PDGFR. Wiek tych pacjentów mieścił się w zakresie od 2 do 16 lat, a imatynib podawano w dawce wynoszącej 300 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę lub w dawkach wynoszących od 200 do 400 mg na dobę. U wszystkich pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną, całkowitą odpowiedź cytogenetyczną i (lub) całkowitą odpowiedź molekularną.

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

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

Pierwszorzędowe kryterium skuteczności ustalono na podstawie obiektywnego odsetka odpowiedzi. Guzy musiały być mierzalne przynajmniej w jednym ognisku choroby, a charakterystyka odpowiedzi opierała się na kryteriach SWOG (ang. Southwestern Oncology Group). Wyniki przedstawiono w Tabeli 5.

**Tabela 5 Najlepsza odpowiedź na leczenie w badaniu STIB2222 (GIST)**

|                     | Wszystkie dawki (n=147)<br>400 mg (n=73)<br>600 mg (n=74)<br>n (%) |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------|
| Najlepsza odpowiedź |                                                                    |
| Odpowiedź całkowita | 1 (0,7)                                                            |
| Odpowiedź częściowa | 98 (66,7)                                                          |

|                      |           |
|----------------------|-----------|
| Stabilizacja choroby | 23 (15,6) |
| Progresja choroby    | 18 (12,2) |
| Nieoceniałne         | 5 (3,4)   |
| Nieznane             | 2 (1,4)   |

Nie było różnicy w stopniu odpowiedzi między obu grupami. Znaczna liczba pacjentów ze stabilizacją choroby w czasie analizy tymczasowej uzyskała częściową odpowiedź w wyniku dłuższego leczenia (mediana czasu obserwacji 31 miesięcy). Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wynosiła 13 tygodni (95% CI 12-23). Mediana czasu do niepowodzenia leczenia u osób z odpowiedzią wynosiła 122 tygodnie (95% CI, 106-147), natomiast w całej populacji badania, były to 84 tygodnie (95% CI 71-109). Nie uzyskano mediany całkowitego przeżycia. Wynik analizy przeżywalności przeprowadzonej metodą Kaplana - Meiera dla przeżycia po 36 miesiącach obserwacji wynosi 68%.

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

#### Badania kliniczne z leczeniem adjuwantowym w GIST

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

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

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

Ryzyko nawrotu u pacjentów po operacji pierwotnego nowotworu GIST było oceniane retrospektywnie na podstawie następujących czynników prognostycznych: wielkość guza, indeks mitotyczny, umiejscowienie guza pierwotnego. Dane dotyczące indeksu mitotycznego uzyskano od 556 z 713 pacjentów z populacji ITT. W Tabeli 6 przedstawiono wyniki analizy podgrup pacjentów zgodnie z klasyfikacją ryzyka wg Narodowego Instytutu Zdrowia Stanów Zjednoczonych (NIH) oraz Instytutu Patologii Sił Zbrojnych (AFIP). Nie zaobserwowano korzyści w grupach małego i bardzo małego ryzyka. Nie obserwowano poprawy przeżycia całkowitego.

#### **Tabela 6 Wyniki analizy RFS badania Z9001 w klasyfikacji ryzyka wg NIH i AFIP**

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

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

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

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

Leczenie imatynibem przez 36 miesięcy znacząco wydłużało czas przeżycia bez nawrotu w porównaniu z 12-miesięczną terapią imatynibem (całościowy współczynnik ryzyka (HR) = 0,46 [0,32; 0,65],  $p < 0,0001$ ) (Tabela 7, Rysunek 1).

Ponadto, 36-miesięczne leczenie imatynibem znacząco wydłużało całkowity czas przeżycia w porównaniu z 12-miesięcznym leczeniem imatynibem (HR = 0,45 [0,22; 0,89],  $p = 0,0187$ ) (Tabela 7, Rysunek 2).

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

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

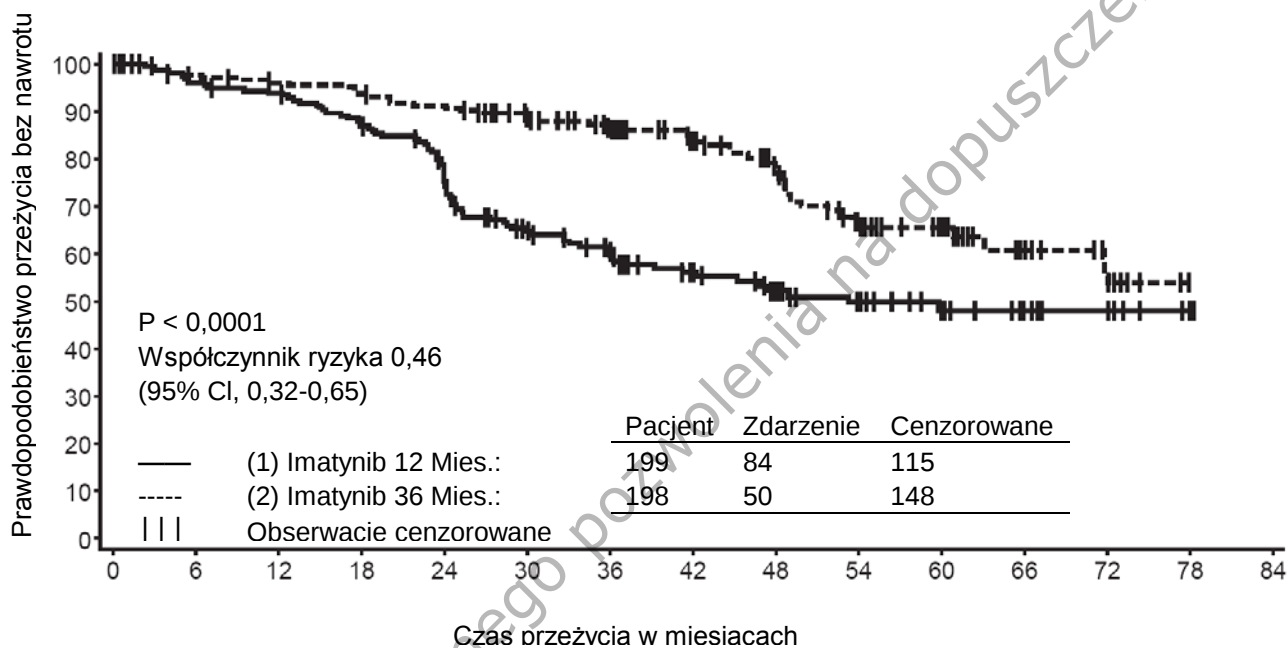
Analiza populacji ITT, tzn. całej populacji badania wykazała, że leczenie imatynibem przez 36 miesięcy było lepsze od leczenia trwającego 12 miesięcy. W planowanej analizie podgrup wyodrębnionych na podstawie typu mutacji, HR dla RFS w przypadku leczenia trwającego 36 miesięcy u pacjentów z mutacją w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

**Tabela 7 12-miesięczne i 36-miesięczne leczenie imatynibem (Badanie SSGXVIII/AIO)**

|  | 12-miesięczne leczenie | 36-miesięczne leczenie |
|--|------------------------|------------------------|
|--|------------------------|------------------------|

| RFS              | % (przedział ufności) | % (przedział ufności) |
|------------------|-----------------------|-----------------------|
| 12 miesięcy      | 93,7 (89,2-96,4)      | 95,9 (91,9-97,9)      |
| 24 miesięcy      | 75,4 (68,6-81,0)      | 90,7 (85,6-94,0)      |
| 36 miesięcy      | 60,1 (52,5-66,9)      | 86,6 (80,8-90,8)      |
| 48 miesięcy      | 52,3 (44,0-59,8)      | 78,3 (70,8-84,1)      |
| 60 miesięcy      | 47,9 (39,0-56,3)      | 65,6 (56,1-73,4)      |
| <b>Przeżycie</b> |                       |                       |
| 36 miesięcy      | 94,0 (89,5-96,7)      | 96,3 (92,4-98,2)      |
| 48 miesięcy      | 87,9 (81,1-92,3)      | 95,6 (91,2-97,8)      |
| 60 miesięcy      | 81,7 (73,0-87,8)      | 92,0 (85,3-95,7)      |

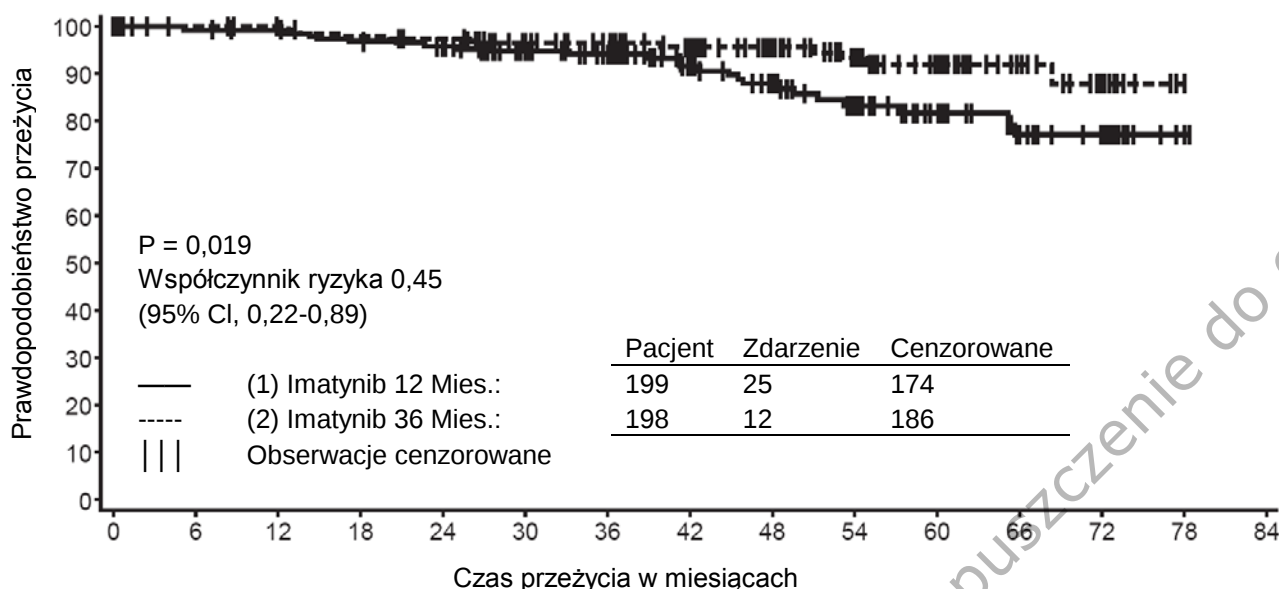
**Rysunek 1 Estymator Kaplana-Meiera dla pierwszorzędnego punktu końcowego - czasu przeżycia bez nawrotu (populacja ITT)**



Z ryzykiem zdarzeń

|     |      |      |       |       |       |        |       |       |       |       |       |       |       |      |      |
|-----|------|------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|
| (1) | 199: | 182: | 177:1 | 163:2 | 137:4 | 105:65 | 88:72 | 61:77 | 49:81 | 36:83 | 27:84 | 14:84 | 10:84 | 2:84 | 0:84 |
|     | 0    | 8    | 2     | 5     | 6     |        |       |       |       |       |       |       |       |      |      |
| (2) | 198: | 189: | 184:8 | 181:1 | 173:1 | 152:22 | 133:2 | 102:2 | 82:35 | 54:46 | 39:47 | 21:49 | 8:50  | 0:50 |      |
|     | 0    | 5    |       | 1     | 8     |        | 5     | 9     |       |       |       |       |       |      |      |

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



Z ryzykiem zdarzeń

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

Nie ma kontrolowanych badań z udziałem dzieci i młodzieży z c-Kit dodatnim GIST.

W 7 publikacjach opisano przypadki 17 pacjentów z GIST (z lub bez obecności Kit oraz mutacjami PDGFR). Wiek tych pacjentów wahał się od 8 do 18 lat, a imatynib podawano zarówno w leczeniu adjuwantowym, jak i w leczeniu przerzutów w dawkach wynoszących od 300 do 800 mg na dobę. U większości dzieci i młodzieży leczonych z powodu GIST brak jest danych potwierdzających występowanie c-kit lub mutacji PDGFR, co mogłoby prowadzić do mieszanych rezultatów klinicznych.

#### Badania kliniczne w DFSP

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

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Farmakokinetyka imatynibu

Właściwości farmakokinetyczne imatynibu 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 w postaci kapsułek 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 leku.

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

Imatynib i jego N-demetylowy metabolit stanowią łącznie około 65% radioaktywności we krwi ( $AUC_{(0-48h)}$ ). 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 metabolizmie imatynibu. Z leków, które mogą być stosowane jednocześnie z imatynibem (acetaminofen, acyklowir, allopurinol, amfoterycyna, cytarabina, erytromycyna, flukonazol, hydroksymocznik, norfloksacyna, penicylina V) tylko erytromycyna ( $IC_{50}=50 \mu\text{mol/l}$ ) i flukonazol ( $IC_{50}=118 \mu\text{mol/l}$ ) hamowały metabolizm imatynibu w stopniu, który może mieć kliniczne znaczenie.

W badaniach *in vitro* z zastosowaniem standardowych substratów CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4/5 wykazano, że imatynib jest inhibitorem kompetycyjnym tych izoenzymów. Wartości  $K_i$  w mikrosomach izolowanych z ludzkiej wątroby wynosiły odpowiednio 27; 7,5 i 7,9  $\mu\text{mol/l}$ . Maksymalne stężenie imatynibu w osoczu pacjentów wynosi 2–4  $\mu\text{mol/l}$ . Dlatego możliwe jest zahamowanie metabolizmu leków podawanych jednocześnie z imatynibem i metabolizowanych przez CYP2D6 i (lub) CYP3A4/5. Imatynib nie wpływa na metabolizm 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  $^{14}\text{C}$ -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.

#### Właściwości farmakokinetyczne u pacjentów z GIST

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

#### Farmakokinetyka populacyjna

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

#### Farmakokinetyka u dzieci

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

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

#### Zaburzenia czynności narządów

Imatynib i jego metabolity nie są w znaczącym stopniu wydalone przez nerki. Pacjenci z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek wykazują większy całkowity wpływ leku zawartego w osoczu na organizm niż pacjenci z prawidłową czynnością nerek. Jest to zwiększenie średnio 1,5- do -2-krotne, co związane jest z 1,5-krotnym zwiększeniem w osoczu stężenia AGP, białka, z którym silnie wiąże się imatynib. Ponieważ imatynib jest tylko w nieznacznym stopniu wydalany przez nerki, klirens wolnego leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek jest prawdopodobnie zbliżony do takiego, jak u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

Imatynib nie miał działania genotoksycznego w badaniach *in vitro* z zastosowaniem komórek bakteryjnych (test Ames), w badaniu *in vitro* z zastosowaniem komórek ssaków (chłoniaka mysiego) i *in vivo* w mikrojądrowym teście u szczurów. Pozytywne efekty genotoksyczności uzyskano dla imatynibu w badaniu *in vitro* komórek ssaków (komórki jajnika chomików) wykrywającym działanie klastogenne (aberracje chromosomowe) w czasie aktywności metabolicznej. Dwa z produktów pośrednich procesu wytwarzania, obecnych w produkcie końcowym, miało działanie mutagenne w teście Ames. Jeden z nich miał również działanie mutagenne w teście z zastosowaniem komórek chłoniaka mysiego.

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

W badaniu przed- i pourodzeniowego rozwoju u szczurów stwierdzono czerwoną wydzielinę z pochwy w 14. lub 15. dniu ciąży, w grupie otrzymującej doustnie dawkę 45 mg/kg mc./dobę. Po podaniu tej samej dawki liczba urodzonych martwych młodych oraz tych, które padły między 0. i 4. dniem po porodzie była zwiększona. U młodych pokolenia F<sub>1</sub>, 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 F<sub>1</sub> nie była zmieniona, ale zwiększyła się liczba resorpcji i zmniejszyła liczba żywych płodów po podaniu dawki 45 mg/kg

mc./dobę. Dawka NOEL (brak działań) zarówno dla matek potomstwa jak i pokolenia F<sub>1</sub> wynosiła 15 mg/kg mc./dobę (jedna czwarta maksymalnej dawki stosowanej u ludzi czyli 800 mg).

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

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

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

Przypadki brodawczaka/raka gruczołów napletkowych/lechtaczkowych odnotowano po podaniu dawek od 30 mg/kg mc./dobę, co stanowi odpowiednio około 0,5 lub 0,3-krotność dobowej ekspozycji na lek u ludzi (na podstawie AUC) po podaniu dawki 400 mg/dobę lub 800 mg/dobę, oraz 0,4-krotność dobowej ekspozycji na lek u dzieci (na podstawie AUC) po podaniu dawki 340 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę. Dawka NOEL (dawka, po której nie ma objawów działań niepożądanych) wynosiła 15 mg/kg mc./dobę. Występowanie gruczolaka/raka nerek, brodawczaka pęcherza moczowego i cewki moczowej, gruczolakoraka jelita cienkiego, gruczolaków przytarczyc, łagodnych i złośliwych guzów części rdzennej nadnerczy oraz brodawczaków/raków dna żołądka odnotowano po dawce 60 mg/kg mc./dobę, co stanowiło odpowiednio około 1,7 lub 1-krotność dobowej ekspozycji na lek u ludzi (na podstawie AUC) po podaniu dawki 400 mg/dobę lub 800 mg/dobę oraz 1,2-krotność dobowej ekspozycji na lek u dzieci (na podstawie AUC) po podaniu dawki 340 mg/m<sup>2</sup> pc./dobę. Dawka, po której nie ma objawów działań niepożądanych (NOEL) wynosiła 30 mg/kg mc./dobę.

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

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

Substancja czynna imatynib wykazuje zagrożenie środowiskowe dla organizmów żyjących w osadach.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Zawartość kapsułki

Mannitol  
Krospowidon  
Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna, bezwodna

Otoczka kapsułki

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E171)  
Tlenek żelaza żółty (E172)  
Tlenek żelaza czerwony (E172)

Tusz nadruku

Szelak  
Tlenek żelaza czarny (E172)  
Glikol propylenowy

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

2 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Aluminium  
Blistry OPA/Al/PVC//Aluminium

Imatinib Teva B.V. 100 mg kapsułki twarde

Opakowanie 60 lub 120 kapsułek twardych w blistrach.  
Opakowanie 20 x 1, 60 x 1, 120 x 1 lub 180 x 1 kapsułek twardych w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

Imatinib Teva B.V. 400 mg kapsułki twarde

Opakowanie 30 lub 90 kapsułek twardych w blistrach.  
Opakowanie 30 x 1 lub 90 x 1 kapsułek twardych w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

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**

Teva B.V.  
Swensweg 5

2031 GA Haarlem  
Holandia

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

EU/1/17/1243/013-024 (100 mg)

EU/1/17/1243/033-040 (400 mg)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

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

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravská 29, c.p. 305  
CZ-74770 Opava - Komárov  
Republika Czeska

Merckle GmbH  
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm  
Niemcy

TEVA UK Ltd  
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex,  
BN22 9AG  
Wielka Brytania

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80. 31-546, Kraków  
Polska

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13, 4042 Debrecen  
Węgry

TEVA PHARMA S.L.U.  
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica, 50016 Zaragoza  
Hiszpania

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem  
Holandia

PLIVA Croatia Ltd.  
Prilaz baruna Filipovica 25  
10000 Zagreb  
Chorwacja

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

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza 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 I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

- **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 kartonowe

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imatinib Teva B.V. 100 mg tabletki powlekane  
Imatynib

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg imatynibu (w postaci mezylanu).

### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana.

20 x 1 tabletka powlekana  
60 tabletek powlekanych  
60 x 1 tabletka powlekana  
120 tabletek powlekanych  
120 x 1 tabletka powlekana  
180 x 1 tabletka powlekana

### 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****10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandia

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

EU/1/17/1243/001 20 x 1 tabletka powlekana  
EU/1/17/1243/002 60 tabletek powlekanych  
EU/1/17/1243/003 60 x 1 tabletka powlekana  
EU/1/17/1243/004 120 tabletek powlekanych  
EU/1/17/1243/005 120 x 1 tabletka powlekana  
EU/1/17/1243/006 180 x 1 tabletka powlekana  
EU/1/17/1243/007 20 x 1 tabletka powlekana  
EU/1/17/1243/008 60 tabletek powlekanych  
EU/1/17/1243/009 60 x 1 tabletka powlekana  
EU/1/17/1243/010 120 tabletek powlekanych  
EU/1/17/1243/011 120 x 1 tabletka powlekana  
EU/1/17/1243/012 180 x 1 tabletka powlekana

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

imatinib teva b.v. 100 mg tabletki powlekane

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

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

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

PC:  
SN:  
NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**Blister**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imatinib Teva B.V. 100 mg tabletki powlekane  
Imatynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko kartonowe

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imatinib Teva B.V. 400 mg tabletki powlekane  
Imatynib

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg imatynibu (w postaci mezylanu).

### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Tabletka powlekana.

30 tabletek powlekanych  
30 x 1 tabletka powlekana  
90 tabletek powlekanych  
90 x 1 tabletka powlekana

### 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

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandia

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

EU/1/17/1243/025 30 tabletek powlekanych  
EU/1/17/1243/026 30 x 1 tabletka powlekana  
EU/1/17/1243/027 90 tabletek powlekanych  
EU/1/17/1243/028 90 x 1 tabletka powlekana  
EU/1/17/1243/029 30 tabletek powlekanych  
EU/1/17/1243/030 30 x 1 tabletka powlekana  
EU/1/17/1243/031 90 tabletek powlekanych  
EU/1/17/1243/032 90 x 1 tabletka powlekana

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

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

imatinib teva b.v. 400 mg tabletki powlekane

**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 Teva B.V. 400 mg tabletki powlekane  
Imatynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko kartonowe

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imatinib Teva B.V. 100 mg kapsułki twarde  
Imatynib

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda.

20 x 1 kapsułka twarda  
60 kapsułek twardych  
60 x 1 kapsułka twarda  
120 kapsułek twardych  
120 x 1 kapsułka twarda  
180 x 1 kapsułka twarda

### 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**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandia

**12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/17/1243/013 20 x 1 kapsułka twarda  
EU/1/17/1243/014 60 kapsulek twardych  
EU/1/17/1243/015 60 x 1 kapsułka twarda  
EU/1/17/1243/016 120 kapsulek twardych  
EU/1/17/1243/017 120 x 1 kapsułka twarda  
EU/1/17/1243/018 180 x 1 kapsułka twarda  
EU/1/17/1243/019 20 x 1 kapsułka twarda  
EU/1/17/1243/020 60 kapsulek twardych  
EU/1/17/1243/021 60 x 1 kapsułka twarda  
EU/1/17/1243/022 120 kapsulek twardych  
EU/1/17/1243/023 120 x 1 kapsułka twarda  
EU/1/17/1243/024 180 x 1 kapsułka twarda

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

imatinib teva b.v. 100 mg kapsułki twarde

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

Objmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

|                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------|
| <b>18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA</b> |
|-----------------------------------------------------------------------|

PC:

SN:

NN:

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH**

**Blister**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imatinib Teva B.V. 100 mg kapsułki twarde  
Imatynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

Pudełko kartonowe

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imatinib Teva B.V. 400 mg kapsułki twarde  
Imatynib

### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka twarda.

30 kapsułek twardych  
30 x 1 kapsułka twarda  
90 kapsułek twardych  
90 x 1 kapsułka twarda

### 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

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandia

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

EU/1/17/1243/033 30 kapsulek twardej  
EU/1/17/1243/034 30 x 1 kapsułka twarda  
EU/1/17/1243/035 90 kapsulek twardej  
EU/1/17/1243/036 90 x 1 kapsułka twarda  
EU/1/17/1243/037 30 kapsulek twardej  
EU/1/17/1243/038 30 x 1 kapsułka twarda  
EU/1/17/1243/039 90 kapsulek twardej  
EU/1/17/1243/040 90 x 1 kapsułka twarda

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

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

imatinib teva b.v. 400 mg kapsułki twarde

**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 Teva B.V. 400 mg kapsułki twarde  
Imatynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Teva B.V.

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Imatinib Teva B.V. 100 mg tabletki powlekane 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 Teva B.V. i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imatinib Teva B.V.
3. Jak stosować lek Imatinib Teva B.V.
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Imatinib Teva B.V.
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Imatinib Teva B.V. i w jakim celu się go stosuje

Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. jest wskazany w leczeniu:

- **Przewlekłej białaczki szpikowej (CML - ang. *Chronic Myeloid Leukaemia*).** Białaczka jest nowotworem wywodzącym się z białych krwinek. Zwykle białe krwinki pomagają organizmowi zwalczać zakażenia. Przewlekła białaczka szpikowa jest rodzajem białaczki, w której pewne nieprawidłowe białe krwinki (zwane komórkami mieloidalnymi) zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób.

U dorosłych pacjentów Imatinib Teva B.V. jest stosowany w leczeniu późnego etapu przewlekłej białaczki szpikowej (przełom blastyczny). U dzieci i młodzieży Imatinib Teva B.V. może być stosowany we wszystkich etapach choroby (przewlekłym, fazie akceleracji i przełomie blastycznym).

#### Lek Imatinib Teva B.V. jest także wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów i dzieci z:

- **Ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (ang. *Ph-positive ALL*).** Białaczka jest nowotworem wywodzącym się z białych krwinek. Zwykle białe krwinki pomagają organizmowi zwalczać zakażenia. Ostra białaczka limfoblastyczna jest rodzajem białaczki, w której pewne nieprawidłowe białe krwinki (zwane limfoblastami) zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Imatinib Teva B.V. hamuje wzrost tych komórek.

#### Lek Imatinib Teva B.V. jest także wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- **Zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (MDS/MPD - ang. *myelodysplastic/myeloproliferate*).** Są to zespoły chorób krwi, w których niektóre białe krwinki

zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Imatinib Teva B.V. hamuje wzrost tych komórek w pewnych podtypach tych chorób.

- **Zespołem hipereozynofilowym (HES – ang. *Hypereosinophilic Syndrome*) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (CEL – ang. *Chronic Eosinophilic Leukemia*).** Są to choroby krwi, w których niektóre komórki krwi (zwane eozynofilami) zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Imatinib Teva B.V. hamuje wzrost tych komórek w pewnych podtypach tych chorób.
- **Nowotworami wywodzącymi się z podścieliska przewodu pokarmowego (GIST – ang. *Gastrointestinal Stromal Tumours*).** GIST jest nowotworem żołądka i jelit. Powstaje w wyniku niekontrolowanego wzrostu komórek tkanki łącznej tych narządów.
- **Guzowatymi włóknakomięsakami skóry (DFSP – ang. *dermatofibrosarcoma protuberans*).** DFSP jest nowotworem skóry i tkanek podskórnych, w którym niektóre komórki zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V., należy skierować je do lekarza.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imatinib Teva B.V.

Lek Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V.

- jeśli pacjent ma uczulenie na imatynib 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 Teva B.V.**

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

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Imatinib Teva B.V. należy zwrócić się do lekarza:

- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały choroby wątroby, nerek lub serca
- jeśli pacjent przyjmuje lek lewotyroksynę po usunięciu tarczycy
- jeśli pacjent miał kiedykolwiek lub może teraz mieć zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B; wynika to stąd, że lek Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V.**

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

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

### **Dzieci i młodzież**

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

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

### **Imatinib Teva B.V. a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych 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 zwyczajnego [*Hypericum perforatum*]). Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Imatinib Teva B.V., jeśli przyjmowane są jednocześnie. Mogą one nasilać lub osłabiać działanie leku Imatinib Teva B.V., co może prowadzić do wzmożonych działań niepożądanych lub powodować, że lek Imatinib Teva B.V. będzie mniej skuteczny. W taki sam sposób może działać Imatinib Teva B.V. na niektóre inne leki.

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

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

- W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.
- Lek Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. w czasie ciąży.
- Zaleca się, by kobiety, które mogą zajść w ciążę stosowały skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia.
- Nie należy karmić piersią w czasie leczenia lekiem Imatinib Teva B.V.
- Pacjenci zwracający uwagę na swoją płodność podczas stosowania leku Imatinib Teva B.V., 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.

## **3. Jak stosować lek Imatinib Teva B.V.**

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

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

Nie należy przerywać stosowania leku Imatinib Teva B.V., 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 Teva B.V.**

### Stosowanie u pacjentów dorosłych

Lekarz określi dokładną liczbę tabletek leku Imatinib Teva B.V., którą należy przyjmować.

- **W przypadku leczenia CML:**  
Zwykle stosowana dawka początkowa to 600 mg przyjmowane jako 6 tabletek **raz** na dobę.
- **W przypadku leczenia GIST:**  
Dawka początkowa wynosi 400 mg, przyjmowana jako 4 tabletki **raz** na dobę.

W przypadku leczenia CML i GIST, lekarz może przepisać większą lub mniejszą dawkę w zależności od odpowiedzi na leczenie. Jeśli dawka dobową wynosi 800 mg (8 tabletek), należy przyjmować 4 tabletki rano i 4 tabletki wieczorem.

- **W przypadku leczenia Ph-positive ALL:**  
Dawka początkowa wynosi 600 mg, przyjmowana jako 6 tabletek **raz** na dobę.
- **W przypadku leczenia MDS/MPD:**  
Dawka początkowa wynosi 400 mg, przyjmowana jako 4 tabletki **raz** na dobę.
- **W przypadku leczenia HES/CEL:**  
Dawka początkowa wynosi 100 mg, przyjmowana jako 1 tabletkę **raz** na dobę. Lekarz może zdecydować o zwiększeniu dawki do 400 mg przyjmowanej jako 4 tabletki **raz** na dobę, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie.
- **W przypadku leczenia DFSP:**  
Dawka dobową wynosi 800 mg (8 tabletek), przyjmowana jako 4 tabletki rano i 4 tabletki wieczorem.

### Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lekarz określi ilość tabletek leku Imatinib Teva B.V., którą należy podać dziecku. Dawka leku Imatinib Teva B.V. będzie zależała od stanu dziecka, 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 Teva B.V.

- **Lek Imatinib Teva B.V. należy przyjmować z posiłkiem** w celu uniknięcia problemów z żołądkiem w czasie przyjmowania leku Imatinib Teva B.V.
- **Tabletki należy połykać w całości, popijając dużą szklanką wody.**

Jeśli pacjent nie jest w stanie połknąć tabletek, może rozpuścić je w szklance niegazowanej wody lub soku jabłkowego:

- Należy użyć około 50 ml na każdą tabletkę 100 mg.
- Mieszać łyżeczką do czasu, aż tabletki rozpuszczą się całkowicie.
- Po rozpuszczeniu tabletki, należy natychmiast wypić całą zawartość szklanki. Ślady rozpuszczonych tabletek mogą pozostać na szklance.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

### Jak długo przyjmuje się lek Imatinib Teva B.V.

Należy przyjmować lek Imatinib Teva B.V. codziennie tak długo, jak długo zaleci lekarz.

### Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Imatinib Teva B.V.

Pacjenci, którzy przyjęli przypadkowo zbyt dużą ilość tabletek, powinni **natychmiast powiedzieć**

o tym lekarzowi, ponieważ mogą wymagać opieki medycznej. Należy wziąć ze sobą opakowanie leku.

#### **Pominięcie przyjęcia leku Imatinib Teva B.V.**

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

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

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

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

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

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

- Szybkie zwiększenie masy ciała. Lek Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. może zmniejszać liczbę białych krwinek we krwi, co może spowodować zwiększoną podatność na zakażenie.
- Niespodziewane krwawienie lub powstawanie siniaków (pomimo braku urazu).

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

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

- Nagłe obrzmienie i zaczerwienienie skóry (objawy zakażenia skóry zwane zapaleniem tkanki łącznej).
- Trudności w słyszeniu.
- Osłabienie mięśni i kurcze mięśni z nieprawidłowym rytmem serca (objawy zmian ilości potasu we krwi pacjenta).
- Siniaczenie.
- Ból żołądka z nudnościami.
- Kurcze mięśni z gorączką, czerwono-brązowe zabarwienie moczu, ból i osłabienie mięśni pacjenta (objawy problemów z mięśniami).
- Ból miednicy, czasami z nudnościami 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 nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych (np. wysokie stężenie potasu, kwasu moczowego i wapnia oraz niskie 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 żółtaczki) z dusznością, bólem/uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej, znacznym zmniejszeniem ilości oddawanego moczu i uczuciem pragnienia, itd. (objawy reakcji alergicznej związanej z leczeniem).
- Przewlekła niewydolność nerek.
- Nawrót (reaktywacja) zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (zakażenia wątroby) u pacjentów, którzy przebyli tę chorobę w przeszłości.

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

**Inne działania niepożądane mogą obejmować:**

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

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

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

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

- Brak łaknienia, utrata masy ciała lub zaburzenia smaku.
- Zawroty głowy lub osłabienie.
- Trudności ze snem (bezsenna).
- Wydzielina z oka ze świądem, 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** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Zaczerwienienie i (lub) obrzęk dłoni i podeszw stóp, któremu może towarzyszyć mrowienie i piekący ból.
- Spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży.

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

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

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

## **5. Jak przechowywać lek Imatinib Teva B.V.**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na blistrze po wyrażeniu „Termin ważności (EXP):”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Ten lek nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

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 Teva B.V.**

- Substancją czynną jest imatynib (w postaci mezylanu).
- Każda tabletką powlekana leku Imatinib Teva B.V. zawiera 100 mg imatynibu (w postaci mezylanu).
- Pozostałe składniki to: wapnia wodorofosforan bezwodny, krospowidon i magnezu stearynian.
- W skład otoczki tabletki wchodzi alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany, makrogol, tlenek żelaza żółty (E172), talk, dwutlenek tytanu (E171) oraz tlenek żelaza czerwony (E172)).

### **Jak wygląda lek Imatinib Teva B.V. i co zawiera opakowanie**

Lek Imatinib Teva B.V. 100 mg tabletki powlekane są ciemnożółte do brązowawopomarańczowych okrągłe, z linią podziału na jednej stronie. Tabletką jest wytłoczona symbolem „IT” oraz „1” po obu stronach linii podziału. Średnica tabletki powlekanej wynosi około 9 mm.

Lek Imatinib Teva B.V. 100 mg tabletki powlekane są dostępne w opakowaniach 60 lub 120 tabletek powlekanych w blistrach.

Lek Imatinib Teva B.V. 100 mg tabletki powlekane są dostępne w opakowaniach 20 x 1, 60 x 1, 120 x 1 lub 180 x 1 tabletek powlekanych w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w kraju.

**Podmiot odpowiedzialny**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandia

**Wytwórca**

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
Debrecen H-4042  
Węgry

TEVA UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne, East Sussex  
BN22 9AG  
Wielka Brytania

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305, 74770  
Opava-Komarov  
Republika Czeska

TEVA PHARMA, S.L.U.  
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica  
50016 Zaragoza  
Hiszpania

Merckle GmbH  
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm  
Niemcy

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogińska 80, 31-546 Kraków  
Polska

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandia

PLIVA Croatia Ltd.  
Prilaz baruna Filipovica 25  
10000 Zagrzeb  
Chorwacja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 0203

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda  
Tel: +353 51 321740

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Eesti**

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97 0070

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 37 20 000

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 21 230 65 24

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Ísland**

ratiopharm Oy, Finnland  
Sími: +358 20 180 5900

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 57 26 79 11

**Italia**

Teva Italia S.r.l.

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy

Tel: +39 02 89 17 98 1

Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Κύπρος**

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**Latvija**

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā  
Tel: +371 673 23 666

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628500

**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>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Imatinib Teva B.V. 400 mg tabletki powlekane

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 jakiekolwiek 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 Teva B.V. i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imatinib Teva B.V.
3. Jak stosować lek Imatinib Teva B.V.
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Imatinib Teva B.V.
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Imatinib Teva B.V. i w jakim celu się go stosuje

Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. jest wskazany w leczeniu:

- **Przewlekłej białaczki szpikowej (CML - ang. *Chronic Myeloid Leukaemia*).** Białaczka jest nowotworem wywodzącym się z białych krwinek. Zwykle białe krwinki pomagają organizmowi zwalczać zakażenia. Przewlekła białaczka szpikowa jest rodzajem białaczki, w której pewne nieprawidłowe białe krwinki (zwane komórkami mieloidalnymi) zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób.

U dorosłych pacjentów Imatinib Teva B.V. jest stosowany w leczeniu późnego etapu przewlekłej białaczki szpikowej (przełom blastyczny). U dzieci i młodzieży Imatinib Teva może być stosowany we wszystkich etapach choroby (przewlekłym, fazie akceleracji i przełomie blastycznym).

#### Lek Imatinib Teva B.V. jest także wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów i dzieci z:

- **Ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (ang. *Ph-positive ALL*).** Białaczka jest nowotworem wywodzącym się z białych krwinek. Zwykle białe krwinki pomagają organizmowi zwalczać zakażenia. Ostra białaczka limfoblastyczna jest rodzajem białaczki, w której pewne nieprawidłowe białe krwinki (zwane limfoblastami) zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Imatinib Teva B.V. hamuje wzrost tych komórek.

#### Lek Imatinib Teva B.V. jest także wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- **Zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (MDS/MPD - ang. *myelodysplastic/myeloproliferate*).** Są to zespoły chorób krwi, w których niektóre białe krwinki zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Imatinib Teva B.V. hamuje wzrost tych komórek w pewnych podtypach tych chorób.

- **Zespołem hipereozynofilowym (HES – ang. *Hypereosinophilic Syndrome*) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (CEL – ang. *Chronic Eosinophilic Leukemia*).** Są to choroby krwi, w których niektóre komórki krwi (zwane eozynofilami) zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Imatinib Teva B.V. hamuje wzrost tych komórek w pewnych podtypach tych chorób.
- **Nowotworami wywodzącymi się z podścieliska przewodu pokarmowego (GIST – ang. *Gastrointestinal Stromal Tumours*).** GIST jest nowotworem żołądka i jelit. Powstaje w wyniku niekontrolowanego wzrostu komórek tkanki łącznej tych narządów.
- **Guzowatymi włókniakomięsakami skóry (DFSP – ang. *dermatofibrosarcoma protuberans*).** DFSP jest nowotworem skóry i tkanek podskórnych, w którym niektóre komórki zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V., należy skierować je do lekarza.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imatinib Teva B.V.

Lek Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V.

- 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 Teva B.V.**

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

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Imatinib Teva B.V. należy zwrócić się do lekarza:

- jeśli u pacjenta występują lub kiedykolwiek występowały choroby wątroby, nerek lub serca
- jeśli pacjent przyjmuje lek lewotyroksynę po usunięciu tarczycy
- jeśli pacjent miał kiedykolwiek lub może teraz mieć zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B; wynika to stąd, że lek Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V.**

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

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

### **Dzieci i młodzież**

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

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

### **Imatinib Teva B.V. a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych 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 zwyczajnego [Hypericum perforatum]). Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Imatinib Teva B.V., jeśli przyjmowane są jednocześnie. Mogą one nasilać lub osłabiać działanie leku Imatinib Teva B.V., co może prowadzić do wzmożonych działań niepożądanych lub powodować, że lek Imatinib Teva B.V. będzie mniej skuteczny. W taki sam sposób może działać Imatinib Teva B.V. na niektóre inne leki.

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

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

- W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.
- Lek Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. w czasie ciąży.
- Zaleca się, by kobiety, które mogą zajść w ciążę stosowały skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia.
- Nie należy karmić piersią w czasie leczenia lekiem Imatinib Teva B.V.
- Pacjenci zwracający uwagę na swoją płodność podczas stosowania leku Imatinib Teva B.V., 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.

## **3. Jak stosować lek Imatinib Teva B.V.**

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

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

Nie należy przerywać stosowania leku Imatinib Teva B.V., 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 Teva B.V.**

#### **Stosowanie u pacjentów dorosłych**

Lekarz określi dokładną liczbę tabletek leku Imatinib Teva B.V., którą należy przyjmować.

- **W przypadku leczenia CML:**  
Zwykle stosowana dawka początkowa to 600 mg przyjmowana jako jedna tabletka 400 mg plus 2 tabletki 100 mg **raz** na dobę.
- **W przypadku leczenia GIST:**  
Dawka początkowa wynosi 400 mg, przyjmowana jako jedna tabletka **raz** na dobę.

W przypadku leczenia CML i GIST, lekarz może przepisać większą lub mniejszą dawkę w zależności od odpowiedzi na leczenie. Jeśli dawka dobową wynosi 800 mg (2 tabletki), należy przyjmować jedną tabletkę rano, a drugą tabletkę wieczorem.

- **W przypadku leczenia Ph-positive ALL:**  
Dawka początkowa wynosi 600 mg, przyjmowana jako jedna tabletka 400 mg plus 2 tabletki 100 mg **raz** na dobę.
- **W przypadku leczenia MDS/MPD:**  
Dawka początkowa wynosi 400 mg, przyjmowana jako jedna tabletka **raz** na dobę.
- **W przypadku leczenia HES/CEL:**  
Dawka początkowa wynosi 100 mg, przyjmowana jako jedna tabletka 100 mg **raz** na dobę. Lekarz może zdecydować o zwiększeniu dawki do 400 mg przyjmowanej jako jedna tabletka **raz** na dobę, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie.
- **W przypadku leczenia DFSP:**  
Dawka dobową wynosi 800 mg (2 tabletki), należy przyjmować jedną tabletkę rano, a drugą tabletkę wieczorem.

#### Stosowanie u dzieci i młodzieży

Lekarz określi ilość tabletek leku Imatinib Teva B.V., którą należy podać dziecku. Dawka leku Imatinib Teva B.V. będzie zależała od stanu dziecka, 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 Teva B.V.

- **Lek Imatinib Teva B.V. należy przyjmować z posiłkiem** w celu uniknięcia problemów z żołądkiem w czasie przyjmowania leku Imatinib Teva B.V.
- **Tabletki należy połykać w całości, popijając dużą szklanką wody.**

Jeśli pacjent nie jest w stanie połknąć tabletek, może rozpuścić je w szklance niegazowanej wody lub soku jabłkowego:

- Należy użyć około 200 ml na każdą tabletkę 400 mg.
- Mieszać łyżeczką do czasu, aż tabletki rozpuszczą się całkowicie.
- Po rozpuszczeniu tabletki, należy natychmiast wypić całą zawartość szklanki. Ślady rozpuszczonych tabletek mogą pozostać na szklance.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

#### Jak długo przyjmuje się lek Imatinib Teva B.V.

Należy przyjmować lek Imatinib Teva B.V. codziennie tak długo, jak długo zaleci lekarz.

#### Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Imatinib Teva B.V.

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

#### **Pominięcie przyjęcia leku Imatinib Teva B.V.**

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

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

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

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

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

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

- Szybkie zwiększenie masy ciała. Lek Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. może zmniejszać liczbę białych krwinek we krwi, co może spowodować zwiększoną podatność na zakażenie.
- Niespodziewane krwawienie lub powstawanie siniaków (pomimo braku urazu).

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

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

- Nagłe obrzmienie i zaczerwienienie skóry (objawy zakażenia skóry zwane zapaleniem tkanki łącznej).
- Trudności w słyszeniu.
- Osłabienie mięśni i kurcze mięśni z nieprawidłowym rytmem serca (objawy zmian ilości potasu we krwi pacjenta).
- Siniaczenie.
- Ból żołądka z nudnościami.
- Kurcze mięśni z gorączką, czerwono-brązowe zabarwienie moczu, ból i osłabienie mięśni pacjenta (objawy problemów z mięśniami).
- Ból miednicy, czasami z nudnościami 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 nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych (np. wysokie stężenie potasu, kwasu moczowego i wapnia oraz niskie 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 żółtaczki) z dusznością, bólem/uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej, znacznym zmniejszeniem ilości oddawanego moczu i uczuciem pragnienia, itd. (objawy reakcji alergicznej związanej z leczeniem).
- Przewlekła niewydolność nerek.
- Nawrót (reaktywacja) zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (zakażenia wątroby) u pacjentów, którzy przebyli tę chorobę w przeszłości.

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

**Inne działania niepożądane mogą obejmować:**

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

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

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

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

- Brak łaknienia, utrata masy ciała lub zaburzenia smaku.
- Zawroty głowy lub osłabienie.
- Trudności ze snem (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** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Zaczerwienienie i (lub) obrzęk dłoni i podeszw stóp, któremu może towarzyszyć mrowienie i piekący ból.
- Spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży.

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

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

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

## **5. Jak przechowywać lek Imatinib Teva B.V.**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na blistrze po wyrażeniu „Termin ważności (EXP):”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Ten lek nie wymaga żadnych specjalnych warunków przechowywania.

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 Teva B.V.**

- Substancją czynną jest imatynib (w postaci mezylanu).
- Każda tabletką powlekana leku Imatinib Teva B.V. zawiera 400 mg imatynibu (w postaci mezylanu).
- Pozostałe składniki to: wapnia wodorofosforan bezwodny, krospowidon i magnezu stearynian.
- W skład otoczki tabletki wchodzi alkohol poliwinylowy częściowo hydrolizowany, makrogol, tlenek żelaza żółty (E172), talk, dwutlenek tytanu (E171) oraz tlenek żelaza czerwony (E172)).

### **Jak wygląda lek Imatinib Teva B.V. i co zawiera opakowanie**

Lek Imatinib Teva B.V. 400 mg tabletki powlekane są ciemnożółte do brązowawopomarańczowych podłużne z linią podziału na jednej stronie. Tabletki jest wytłoczona symbolem „IT” oraz „4” po obu stronach linii podziału. Długość tabletki powlekanej wynosi około 20 mm, a szerokość około 10 mm.

Lek Imatinib Teva B.V. 400 mg tabletki powlekane są dostępne w opakowaniach 30 lub 90 tabletek powlekanych w blistrach.

Lek Imatinib Teva B.V. 400 mg tabletki powlekane są dostępne w opakowaniach 30 x 1 lub 90 x 1 tabletek powlekanych w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w kraju.

**Podmiot odpowiedzialny**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandia

**Wytwórca**

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
Debrecen H-4042  
Węgry

TEVA UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne, East Sussex  
BN22 9AG  
Wielka Brytania

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305, 74770  
Opava-Komarov  
Republika Czeska

TEVA PHARMA, S.L.U.  
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica  
50016 Zaragoza  
Hiszpania

Merckle GmbH  
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm  
Niemcy

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80, 31-546 Kraków  
Polska

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandia

PLIVA Croatia Ltd.  
Prilaz baruna Filipovica 25  
10000 Zagreb

## Chorwacja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

### **Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 0203

### **България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

### **Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

### **Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

### **Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 1 288 64 00

### **Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

### **Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda  
Tel: +353 51 321740

### **Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 731 402 08

### **Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

### **Eesti**

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

### **Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

### **Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

### **Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97 0070

### **España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

### **Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

### **France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

### **Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

### **Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 37 20 000

### **România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 21 230 65 24

### **Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

### **Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

### **Ísland**

ratiopharm Oy, Finnland  
Sími: +358 20 180 5900

### **Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 57 26 79 11

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 02 89 17 98 1

**Κύπρος**

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Latvija**

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā  
Tel: +371 673 23 666

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628500

**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>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Imatinib Teva B.V. 100 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 jakiejkolwiek 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 Teva B.V. i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imatinib Teva B.V.
3. Jak stosować lek Imatinib Teva B.V.
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Imatinib Teva B.V.
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest Imatinib Teva B.V. i w jakim celu się go stosuje

Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. jest wskazany w leczeniu:

- **Przewlekłej białaczki szpikowej (CML - ang. *Chronic Myeloid Leukaemia*).** Białaczka jest nowotworem wywodzącym się z białych krwinek. Zwykle białe krwinki pomagają organizmowi zwalczać zakażenia. Przewlekła białaczka szpikowa jest rodzajem białaczki, w której pewne nieprawidłowe białe krwinki (zwane komórkami mieloidalnymi) zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób.

U dorosłych pacjentów Imatinib Teva B.V. jest stosowany w leczeniu późnego etapu przewlekłej białaczki szpikowej (przełom blastyczny). U dzieci i młodzieży Imatinib Teva może być stosowany we wszystkich etapach choroby (przewlekłym, fazie akceleracji i przełomie blastycznym).

#### Lek Imatinib Teva B.V. jest także wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów i dzieci z:

- **Ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (ang. *Ph-positive ALL*).** Białaczka jest nowotworem wywodzącym się z białych krwinek. Zwykle białe krwinki pomagają organizmowi zwalczać zakażenia. Ostra białaczka limfoblastyczna jest rodzajem białaczki, w której pewne nieprawidłowe białe krwinki (zwane limfoblastami) zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Imatinib Teva B.V. hamuje wzrost tych komórek.

#### Lek Imatinib Teva B.V. jest także wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- **Zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (MDS/MPD - ang. *myelodysplastic/myeloproliferate*).** Są to zespoły chorób krwi, w których niektóre białe krwinki zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Imatinib Teva B.V. hamuje wzrost tych komórek w pewnych podtypach tych chorób.

- **Zespołem hipereozynofilowym (HES – ang. *Hypereosinophilic Syndrome*) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (CEL – ang. *Chronic Eosinophilic Leukemia*).** Są to choroby krwi, w których niektóre komórki krwi (zwane eozynofilami) zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Imatinib Teva B.V. hamuje wzrost tych komórek w pewnych podtypach tych chorób.
- **Nowotworami wywodzącymi się z podścieliska przewodu pokarmowego (GIST – ang. *Gastrointestinal Stromal Tumours*).** GIST jest nowotworem żołądka i jelit. Powstaje w wyniku niekontrolowanego wzrostu komórek tkanki łącznej tych narządów.
- **Guzowatymi włókniakomięsakami skóry (DFSP – ang. *dermatofibrosarcoma protuberans*).** DFSP jest nowotworem skóry i tkanek podskórnych, w którym niektóre komórki zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V., należy skierować je do lekarza.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imatinib Teva B.V.

Lek Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V.

- 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 Teva B.V.**

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

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Imatinib Teva B.V. należy zwrócić się do lekarza:

- 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 Teva B.V. 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 Teva B.V.**

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

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

### **Dzieci i młodzież**

Imatinib Teva B.V. 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 z Ph-dodatnią ALL jest ograniczone, a doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci z MDS/MPD, DFSP, GIST i HES/CEL jest bardzo ograniczone.

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

### **Imatinib Teva B.V. a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych 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 zwyczajnego [Hypericum perforatum]). Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Imatinib Teva B.V., jeśli przyjmowane są jednocześnie. Mogą one nasilać lub osłabiać działanie leku Imatinib Teva B.V., co może prowadzić do wzmożonych działań niepożądanych lub powodować, że lek Imatinib Teva B.V. będzie mniej skuteczny. W taki sam sposób może działać Imatinib Teva B.V. na niektóre inne leki.

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

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

- W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.
- Lek Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. w czasie ciąży.
- Zaleca się, by kobiety, które mogą zajść w ciążę stosowały skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia.
- Nie należy karmić piersią w czasie leczenia lekiem Imatinib Teva B.V.
- Pacjenci zwracający uwagę na swoją płodność podczas stosowania leku Imatinib Teva B.V., powinni skonsultować się z lekarzem.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługa 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.

## **3. Jak stosować lek Imatinib Teva B.V.**

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

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

Nie należy przerywać stosowania leku Imatinib Teva B.V., 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 Teva B.V.**

#### **Stosowanie u pacjentów dorosłych**

Lekarz określi dokładną liczbę kapsułek leku Imatinib Teva B.V., którą należy przyjmować.

- **W przypadku leczenia CML:**  
Zwykle stosowana dawka początkowa to 600 mg przyjmowana jako 6 kapsułek **raz** na dobę.
- **W przypadku leczenia GIST:**  
Dawka początkowa wynosi 400 mg, przyjmowana jako 4 kapsułki **raz** na dobę.

W przypadku leczenia CML i GIST, lekarz może przepisać większą lub mniejszą dawkę w zależności od odpowiedzi na leczenie. Jeśli dawka dobową wynosi 800 mg (8 kapsułek), należy przyjmować 4 kapsułki rano i 4 kapsułki wieczorem.

- **W przypadku leczenia Ph-positive ALL:**  
Dawka początkowa wynosi 600 mg, przyjmowana jako 6 kapsułek **raz** na dobę.
- **W przypadku leczenia MDS/MPD:**  
Dawka początkowa wynosi 400 mg, przyjmowana jako 4 kapsułki **raz** na dobę.
- **W przypadku leczenia HES/CEL:**  
Dawka początkowa wynosi 100 mg, przyjmowana jako jedna kapsułka **raz** na dobę. Lekarz może zdecydować o zwiększeniu dawki do 400 mg przyjmowanej jako 4 kapsułki **raz** na dobę, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie.
- **W przypadku leczenia DFSP:**  
Dawka dobową wynosi 800 mg (8 kapsułek), przyjmowana jako 4 kapsułki rano i 4 kapsułki wieczorem.

#### **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Lekarz określi ilość kapsułek leku Imatinib Teva B.V., którą należy podać dziecku. Dawka leku Imatinib Teva B.V. będzie zależała od stanu dziecka, 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 Teva B.V.**

- **Lek Imatinib Teva B.V. należy przyjmować z posiłkiem** w celu uniknięcia problemów z żołądkiem w czasie przyjmowania leku Imatinib Teva B.V.
- **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 lub sokiem jabłkowym.
- Kobiety w ciąży bądź mogące zajść w ciążę, które otwierają kapsułki 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 Teva B.V.**

Należy przyjmować lek Imatinib Teva B.V. codziennie tak długo, jak długo zaleci lekarz.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Imatinib Teva B.V.**

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

#### **Pominięcie przyjęcia leku Imatinib Teva B.V.**

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

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

#### 4. Możliwe działania niepożądane

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

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

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

- Szybkie zwiększenie masy ciała. Lek Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. może zmniejszać liczbę białych krwinek we krwi, co może spowodować zwiększoną podatność na zakażenie.
- Niespodziewane krwawienie lub powstawanie siniaków (pomimo braku urazu).

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

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

- Osłabienie mięśni i kurcze mięśni z nieprawidłowym rytmem serca (objawy zmian ilości potasu we krwi pacjenta).
- Siniaczenie.
- Ból żołądka z nudnościami.
- Kurcze mięśni z gorączką, czerwono-brązowe zabarwienie moczu, ból i osłabienie mięśni pacjenta (objawy problemów z mięśniami).
- Ból miednicy, czasami z nudnościami 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. wysokie stężenie potasu, kwasu moczowego i wapnia oraz niskie 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 żółtaczki) z dusznością, bólem/uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej, znacznym zmniejszeniem ilości oddawanego moczu i uczuciem pragnienia, itd. (objawy reakcji alergicznej związanej z leczeniem).
- Przewlekła niewydolność nerek.
- Nawrót (reaktywacja) zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (zakażenia wątroby) u pacjentów, którzy przebyli tę chorobę w przeszłości.

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

**Inne działania niepożądane mogą obejmować:**

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

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

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

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

- Brak łaknienia, utrata masy ciała lub zaburzenia smaku.
- Zawroty głowy lub osłabienie.
- Trudności ze snem (bezsennność).
- 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** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Zaczerwienienie i (lub) obrzęk dłoni i podeszw stóp, któremu może towarzyszyć mrowienie i piekący ból.
- Spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży.

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

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

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

## **5. Jak przechowywać lek Imatinib Teva B.V.**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na blistrze po wyrażeniu „Termin ważności (EXP):”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 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 Teva B.V.**

- Substancją czynną jest imatynib (w postaci mezylanu).
- Każda kapsułka twarda leku Imatinib Teva B.V. zawiera 100 mg imatynibu (w postaci mezylanu).
- Pozostałe składniki to: mannitol, krospowidon, magnezu stearynian i krzemionka koloidalna, bezwodna. Otoczka kapsułki składa się z żelatyny, tytanu dwutlenku (E171), tlenku żelaza żółtego (E172) i tlenku żelaza czerwonego (E172). Tusz stosowany do napisów składa się z szelaku, tlenku żelaza czarnego (E172) oraz glikolu propylenowego.

### **Jak wygląda lek Imatinib Teva B.V. i co zawiera opakowanie**

Lek Imatinib Teva B.V. 100 mg kapsułki twarde są nieprzezroczyste pomarańczowe z czarnym oznaczeniem „7629” na korpusie kapsułki i czarnym oznaczeniem „TEVA” na wieczku kapsułki. Kapsułka zawiera granulowany proszek w kolorze białym do jasnożółtego. Długość kapsułki wynosi około 19 mm, a szerokość około 7 mm.

Lek Imatinib Teva B.V. 100 mg kapsułki twarde są dostępne w opakowaniach 60 lub 120 kapsułek twardych w blistrach.

Lek Imatinib Teva B.V. 100 mg kapsułki twarde są dostępne w opakowaniach 20 x 1, 60 x 1, 120 x 1 lub 180 x 1 kapsułek twardych w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w kraju.

**Podmiot odpowiedzialny**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandia

**Wytwórca**

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
Debrecen H-4042  
Węgry

TEVA UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne, East Sussex  
BN22 9AG  
Wielka Brytania

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305, 74770  
Opava-Komarov  
Republika Czeska

TEVA PHARMA, S.L.U.  
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica  
50016 Zaragoza  
Hiszpania

Merckle GmbH  
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm  
Niemcy

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80, 31-546 Kraków  
Polska

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandia

PLIVA Croatia Ltd.  
Prilaz baruna Filipovica 25  
10000 Zagreb  
Chorwacja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 0203

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda  
Tel: +353 51 321740

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Eesti**

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97 0070

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 37 20 000

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 21 230 65 24

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Ísland**

ratiopharm Oy, Finnland  
Sími: +358 20 180 5900

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 57 26 79 11

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 02 89 17 98 1

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Κύπρος**

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**Latvija**

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā  
Tel: +371 673 23 666

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628500

**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>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Imatinib Teva B.V. 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 jakiekolwiek 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 Teva B.V. i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imatinib Teva B.V.
3. Jak stosować lek Imatinib Teva B.V.
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Imatinib Teva B.V.
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest Imatinib Teva B.V. i w jakim celu się go stosuje

Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. jest wskazany w leczeniu:

- **Przewlekłej białaczki szpikowej (CML - ang. *Chronic Myeloid Leukaemia*).** Białaczka jest nowotworem wywodzącym się z białych krwinek. Zwykle białe krwinki pomagają organizmowi zwalczać zakażenia. Przewlekła białaczka szpikowa jest rodzajem białaczki, w której pewne nieprawidłowe białe krwinki (zwane komórkami mieloidalnymi) zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób.

U dorosłych pacjentów Imatinib Teva B.V. jest stosowany w leczeniu późnego etapu przewlekłej białaczki szpikowej (przełom blastyczny). U dzieci i młodzieży Imatinib Teva może być stosowany we wszystkich etapach choroby (przewlekłym, fazie akceleracji i przełomie blastycznym).

#### Lek Imatinib Teva B.V. jest także wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów i dzieci z:

- **Ostrą białaczką limfoblastyczną z chromosomem Philadelphia (ang. *Ph-positive ALL*).** Białaczka jest nowotworem wywodzącym się z białych krwinek. Zwykle białe krwinki pomagają organizmowi zwalczać zakażenia. Ostra białaczka limfoblastyczna jest rodzajem białaczki, w której pewne nieprawidłowe białe krwinki (zwane limfoblastami) zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Imatinib Teva B.V. hamuje wzrost tych komórek.

#### Lek Imatinib Teva B.V. jest także wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- **Zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi (MDS/MPD - ang. *myelodysplastic/myeloproliferate*).** Są to zespoły chorób krwi, w których niektóre białe krwinki zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Imatinib Teva B.V. hamuje wzrost tych komórek w pewnych podtypach tych chorób.

- **Zespołem hipereozynofilowym (HES – ang. *Hypereosinophilic Syndrome*) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (CEL – ang. *Chronic Eosinophilic Leukemia*).** Są to choroby krwi, w których niektóre komórki krwi (zwane eozynofilami) zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Imatinib Teva B.V. hamuje wzrost tych komórek w pewnych podtypach tych chorób.
- **Nowotworami wywodzącymi się z podścieliska przewodu pokarmowego (GIST – ang. *Gastrointestinal Stromal Tumours*).** GIST jest nowotworem żołądka i jelit. Powstaje w wyniku niekontrolowanego wzrostu komórek tkanki łącznej tych narządów.
- **Guzowatymi włókniakomięsakami skóry (DFSP – ang. *dermatofibrosarcoma protuberans*).** DFSP jest nowotworem skóry i tkanek podskórnych, w którym niektóre komórki zaczynają mnożyć się w niekontrolowany sposób. Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V., należy skierować je do lekarza.

## 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imatinib Teva B.V.

Lek Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V.

- 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 Teva B.V.**

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

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Imatinib Teva B.V. należy zwrócić się do lekarza:

- 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 Teva B.V. 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 Teva B.V.**

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

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

### **Dzieci i młodzież**

Imatinib Teva B.V. 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 z Ph-dodatnią ALL jest ograniczone, a doświadczenie dotyczące stosowania u dzieci z MDS/MPD, DFSP, GIST i HES/CEL jest bardzo ograniczone.

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

### **Imatinib Teva B.V. a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach stosowanych 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 zwyczajnego [Hypericum perforatum]). Niektóre leki mogą wpływać na działanie leku Imatinib Teva B.V., jeśli przyjmowane są jednocześnie. Mogą one nasilać lub osłabiać działanie leku Imatinib Teva B.V., co może prowadzić do wzmożonych działań niepożądanych lub powodować, że lek Imatinib Teva B.V. będzie mniej skuteczny. W taki sam sposób może działać Imatinib Teva B.V. na niektóre inne leki.

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

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

- W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza.
- Lek Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. w czasie ciąży.
- Zaleca się, by kobiety, które mogą zajść w ciążę stosowały skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia.
- Nie należy karmić piersią w czasie leczenia lekiem Imatinib Teva B.V.
- Pacjenci zwracający uwagę na swoją płodność podczas stosowania leku Imatinib Teva B.V., 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.

## **3. Jak stosować lek Imatinib Teva B.V.**

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

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

Nie należy przerywać stosowania leku Imatinib Teva B.V., 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 Teva B.V.**

#### **Stosowanie u pacjentów dorosłych**

Lekarz określi dokładną liczbę kapsułek leku Imatinib Teva B.V., którą należy przyjmować.

- **W przypadku leczenia CML:**  
Zwykle stosowana dawka początkowa to 600 mg, przyjmowana jako jedna kapsułka 400 mg plus 2 kapsułki po 100 mg **raz** na dobę.

- **W przypadku leczenia GIST:**  
Dawka początkowa wynosi 400 mg, przyjmowana jako jedna kapsułka **raz** na dobę.

W przypadku leczenia CML i GIST, lekarz może przepisać większą lub mniejszą dawkę w zależności od odpowiedzi na leczenie. Jeśli dawka dobową wynosi 800 mg (2 kapsułki), należy przyjmować jedną kapsułkę rano, a drugą kapsułkę wieczorem.

- **W przypadku leczenia Ph-positive ALL:**  
Dawka początkowa wynosi 600 mg, przyjmowana jako jedna kapsułka 400 mg plus 2 kapsułki po 100 mg **raz** na dobę.
- **W przypadku leczenia MDS/MPD:**  
Dawka początkowa wynosi 400 mg, przyjmowana jako jedna kapsułka **raz** na dobę.
- **W przypadku leczenia HES/CEL:**  
Dawka początkowa wynosi 100 mg, przyjmowana jako jedna kapsułka 100 mg **raz** na dobę. Lekarz może zdecydować o zwiększeniu dawki do 400 mg przyjmowanej jako jedna kapsułka 400 mg **raz** na dobę, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie.
- **W przypadku leczenia DFSP:**  
Dawka dobową wynosi 800 mg (2 kapsułki), przyjmowana jako jedna kapsułka rano, a druga kapsułka wieczorem.

#### **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Lekarz określi ilość kapsułek leku Imatinib Teva B.V., którą należy podać dziecku. Dawka leku Imatinib Teva B.V. będzie zależała od stanu dziecka, 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 Teva B.V.**

- **Lek Imatinib Teva B.V. należy przyjmować z posiłkiem** w celu uniknięcia problemów z żołądkiem w czasie przyjmowania leku Imatinib Teva B.V.
- **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 lub sokiem jabłkowym.
- Kobiety w ciąży bądź mogące zajść w ciążę, które otwierają kapsułki 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 Teva B.V.**

Należy przyjmować lek Imatinib Teva B.V. codziennie tak długo, jak długo zaleci lekarz.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Imatinib Teva B.V.**

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

#### **Pominięcie przyjęcia leku Imatinib Teva B.V.**

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

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

#### 4. Możliwe działania niepożądane

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

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

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

- Szybkie zwiększenie masy ciała. Lek Imatinib Teva B.V. 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 Teva B.V. może zmniejszać liczbę białych krwinek we krwi, co może spowodować zwiększoną podatność na zakażenie.
- Niespodziewane krwawienie lub powstawanie siniaków (pomimo braku urazu).

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

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

- Osłabienie mięśni i kurcze mięśni z nieprawidłowym rytmem serca (objawy zmian ilości potasu we krwi pacjenta).
- Siniaczenie.
- Ból żołądka z nudnościami.
- Kurcze mięśni z gorączką, czerwono-brązowe zabarwienie moczu, ból i osłabienie mięśni pacjenta (objawy problemów z mięśniami).
- Ból miednicy, czasami z nudnościami 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 nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych (np. wysokie stężenie potasu, kwasu moczowego i wapnia oraz niskie 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 żółtaczki) z dusznością, bólem/uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej, znacznym zmniejszeniem ilości oddawanego moczu i uczuciem pragnienia, itd. (objawy reakcji alergicznej związanej z leczeniem).
- Przewlekła niewydolność nerek.
- Nawrót (reaktywacja) zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (zakażenia wątroby) u pacjentów, którzy przebyli tę chorobę w przeszłości.

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

**Inne działania niepożądane mogą obejmować:**

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

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

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

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

- Brak łaknienia, utrata masy ciała lub zaburzenia smaku.
- Zawroty głowy lub osłabienie.
- Trudności ze snem (bezsennność).
- 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** (nie może być określona na podstawie dostępnych danych):

- Zaczerwienienie i (lub) obrzęk dłoni i podeszw stóp, któremu może towarzyszyć mrowienie i piekący ból.
- Spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży.

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

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

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

## **5. Jak przechowywać lek Imatinib Teva B.V.**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i na blistrze po wyrażeniu „Termin ważności (EXP):”. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Przechowywać w temperaturze poniżej 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 Teva B.V.**

- Substancją czynną jest imatynib (w postaci mezylanu).
- Każda kapsułka twarda leku Imatinib Teva B.V. zawiera 400 mg imatynibu (w postaci mezylanu).
- Pozostałe składniki to: mannitol, krospowidon, magnezu stearynian i krzemionka koloidalna, bezwodna. Otoczka kapsułki składa się z żelatyny, tytanu dwutlenku (E171), tlenku żelaza żółtego (E172) i tlenku żelaza czerwonego (E172). Tusz stosowany do napisów składa się z szelaku, tlenku żelaza czarnego (E172) oraz glikolu propylenowego.

### **Jak wygląda lek Imatinib Teva B.V. i co zawiera opakowanie**

Lek Imatinib Teva B.V. 400 mg kapsułki twarde są nieprzezroczyste pomarańczowe z czarnym oznaczeniem „7630” na korpusie kapsułki i czarnym oznaczeniem „TEVA” na wieczku kapsułki. Kapsułka zawiera granulowany proszek w kolorze białym do jasnożółtego. Długość kapsułki wynosi około 23 mm, a szerokość około 9 mm.

Lek Imatinib Teva B.V. 400 mg kapsułki twarde są dostępne w opakowaniach 30 lub 90 kapsułek twardych w blistrach.

Lek Imatinib Teva B.V. 400 mg kapsułki twarde są dostępne w opakowaniach 30 x 1 lub 90 x 1 kapsułek twardych w blistrach perforowanych podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą być dostępne w kraju.

**Podmiot odpowiedzialny**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandia

**Wytwórca**

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company  
Pallagi út 13  
Debrecen H-4042  
Węgry

TEVA UK Ltd  
Brampton Road  
Hampden Park  
Eastbourne, East Sussex  
BN22 9AG  
Wielka Brytania

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravska 29, c.p. 305, 74770  
Opava-Komarov  
Republika Czeska

TEVA PHARMA, S.L.U.  
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica  
50016 Zaragoza  
Hiszpania

Merckle GmbH  
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm  
Niemcy

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80, 31-546 Kraków  
Polska

Teva Pharma B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Holandia

PLIVA Croatia Ltd.  
Prilaz baruna Filipovica 25  
10000 Zagreb  
Chorwacja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

**България**

Тева Фармасютикълс България ЕООД  
Тел: +359 2 489 95 82

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251 007 111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44 98 55 11

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 731 402 08

**Eesti**

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal  
Tel: +372 661 0801

**Ελλάδα**

Teva Ελλάς A.E.  
Τηλ: +30 210 72 79 099

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tél: +34 91 387 32 80

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 1 55 91 78 00

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 37 20 000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 51 321740

**Ísland**

ratiopharm Oy, Finnland  
Sími: +358 20 180 5900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 02 89 17 98 1

**Κύπρος**

**Lietuva**

UAB "Sicor Biotech"  
Tel: +370 5 266 0203

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG, Bel  
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 1 288 64 00

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda  
Tel: +353 51 321740

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 800 0228 400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66 77 55 90

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1 97 0070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 345 93 00

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda  
Tel: +351 21 476 75 50

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 21 230 65 24

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 1 58 90 390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 57 26 79 11

**Suomi/Finland**

ratiopharm Oy  
Puh/Tel: +358 20 180 5900

**Sverige**

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα  
Τηλ: +30 210 72 79 099

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42 12 11 00

**Latvija**

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā  
Tel: +371 673 23 666

**United Kingdom**

Teva UK Limited  
Tel: +44 1977 628500

**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>

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu