

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Imatinib Altan, 100 mg, kapsułki, twarde

Imatinib Altan, 400 mg, kapsułki, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Imatinib Altan, 100 mg: jedna kapsułka twarda zawiera 100 mg imatynibu (w postaci imatynibu mezylanu).

Imatinib Altan, 400 mg: jedna kapsułka twarda zawiera 400 mg imatynibu (w postaci imatynibu mezylanu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, twarda (kapsułka).

Imatinib Altan, 100 mg, kapsułki żelatynowe twarde: kapsułki są białe lub białawe (korpus i wieczko), rozmiaru 3, z pomarańczowym nadrukiem „100”.

Imatinib Altan, 400 mg, kapsułki żelatynowe twarde: kapsułki są białe lub białawe (korpus i wieczko), rozmiaru 00, z pomarańczowym nadrukiem „400”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Imatinib Altan jest wskazany w leczeniu:

- 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 rearanzacją FIP1L1-PDGFR α .

Nie oceniano wpływu produktu leczniczego Imatinib Altan na wynik transplantacji szpiku.

Imatinib Altan jest wskazany w:

- Leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym guzowatym włókniakomięsakiem skóry (ang. *dermatofibrosarcoma protuberans* - DFSP) oraz dorosłych pacjentów z nawracającym DFSP i (lub) z przerzutami, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego.

U dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży, skuteczność produktu leczniczego Imatinib Altan została oceniona na podstawie współczynnika odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej u pacjentów z Ph+ ALL, MDS/MPD, współczynnika odpowiedzi hematologicznej w HES/CEL oraz na podstawie obiektywnego współczynnika odpowiedzi hematologicznej u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym DFSP.

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Imatinib Altan u pacjentów z MDS/MPD z rearanżacją genu PDGFR jest bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). Nie istnieją kontrolowane badania kliniczne wykazujące korzyść kliniczną lub zwiększone przeżycie w tych wskazaniach.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie powinno być prowadzone przez lekarza mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów z hematologicznymi nowotworami złośliwymi i mięsakami złośliwymi, w zależności od przypadku.

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 (dzieciom), którzy nie są zdolni połknąć kapsułek, można rozpuścić zawartość kapsułki 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 Ph+ ALL u pacjentów dorosłych

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Altan to 600 mg na 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 produktu leczniczego Imatinib Altan 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 produktem leczniczym Imatinib Altan może różnić się w zależności od wybranego programu leczenia, jednak na ogół dłuższa ekspozycja na Imatinib Altan dawała lepsze wyniki.

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

Dawkowanie w Ph+ ALL u dzieci

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

Dawkowanie w MDS/MPD

Zalecana dawka produktu leczniczego Imatinib Altan to 400 mg na dobę u dorosłych pacjentów z MDS/MPD.

Czas trwania leczenia: w jedynym badaniu klinicznym przeprowadzonym do tej pory, leczenie produktem leczniczym Imatinib Altan 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 Altan wynosi 100 mg na dobę u dorosłych pacjentów z HES/CEL.

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

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

Dawkowanie w DFSP

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

Zmiana dawkowania ze względu na działania niepożądane

Pozahematologiczne działania niepożądane

W przypadku wystąpienia ciężkich, pozahematologicznych działań niepożądanych należy przerwać leczenie produktem leczniczym Imatinib Altan do czasu ich ustąpienia. Następnie w zależności od początkowego stopnia ciężkości zdarzenia niepożądanego, można wznowić właściwe leczenie.

Jeśli stężenie bilirubiny przekroczy 3-krotnie górną granicę normy lub aktywność aminotransferaz wątrobowych przekroczy 5-krotnie górną granicę normy należy zaprzestać podawania produktu leczniczego Imatinib Altan 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 produktem leczniczym Imatinib Altan 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 $340 \text{ mg}/\text{m}^2 \text{ pc.}$ do $260 \text{ mg}/\text{m}^2 \text{ pc.}$ 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:

Tabela 1: Dostosowanie dawki u pacjentów z neutropenią i trombocytopenią

HES/CEL (dawka początkowa 100 mg)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ i (lub) płytki krwi < $50 \times 10^9/l$	1. Przerwać podawanie produktu leczniczego Imatinib Altan, aż do chwili, gdy ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a płytki krwi $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Ponownie rozpocząć leczenie produktem Imatinib Altan w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego).
MDS/MPD (dawka początkowa 400 mg) HES/CEL (w dawce 400 mg)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ i (lub) płytki krwi < $50 \times 10^9/l$	1. Przerwać podawanie produktu leczniczego Imatinib Altan, aż do chwili, gdy ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a płytki krwi $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Ponownie rozpocząć leczenie produktem Imatinib Altan w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego). 3. W przypadku 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 produktu Imatinib Altan w dawce zmniejszonej do 300 mg.
Ph+ ALL (dawka początkowa 600 mg)	^a ANC < $0,5 \times 10^9/l$ i (lub) płytki krwi < $10 \times 10^9/l$	1. Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest spowodowany białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja). 2. Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę produktu Imatinib Altan do 400 mg. 3. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dawkę należy zmniejszyć do 300 mg.

		4. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 4 tygodni i nadal nie jest spowodowany białaczką, należy przerwać leczenie produktem Imatinib Altan do czasu, gdy ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ i płytki krwi $\geq 20 \times 10^9/l$. Następnie, należy ponownie podjąć leczenie podając dawkę 300 mg.
DFSP (w dawce 800 mg)	^a ANC $< 1 \times 10^9/l$ i (lub) płytki krwi $< 50 \times 10^9/l$	1. Przerwać leczenie produktem Imatinib Altan do czasu, gdy ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i płytki krwi $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Wznović leczenie produktem Imatinib Altan w dawce 600 mg. 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 produktu Imatinib Altan w dawce zmniejszonej do 400 mg.
ANC (ang. <i>Absolute Neutrophil Count</i>) = bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych		
^a występujące po co najmniej 1 miesiącu leczenia		

Szczególne populacje pacjentów

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

W badaniach klinicznych nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności imatynibu u dzieci z MDS/MPD, DFSP i HES/CEL w wieku poniżej 18 lat. Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale na ich podstawie nie można ustalić 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).

Tabela 2: Klasyfikacja zaburzeń wątroby

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

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

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku: nie prowadzono osobnych badań farmakokinetyki imatynibu u osób w podeszłym wieku. W badaniach klinicznych, w których ponad 20% pacjentów którzy brali udział było 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.

Imatinib Altan zawiera żółcień pomarańczową (E 110). Produkt leczniczy może powodować reakcje alergiczne.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku stosowania produktu leczniczego Imatinib Altan jednocześnie z innymi produktami leczniczymi istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Imatinib Altan 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 *Hypericum perforatum*) może istotnie zmniejszać ekspozycję na Imatinib Altan, potencjalnie zwiększając ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Dlatego nie należy stosować jednocześnie silnych induktorów CYP3A4 i imatynibu (patrz punkt 4.5).

Mikroangiopatia zakrzepowa

Stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) BCR-ABL jest związane z występowaniem mikroangiopatii zakrzepowej (ang. thrombotic microangiopathy, TMA), co obejmuje zgłoszenia pojedynczych przypadków po zastosowaniu Imatinib Altan (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta otrzymującego Imatinib Altan wystąpią laboratoryjne lub kliniczne cechy TMA, leczenie należy przerwać i przeprowadzić gruntowną ocenę w celu wykrycia TMA, obejmującą aktywność

ADAMTS13 i oznaczenie miana przeciwciał przeciwko ADAMTS13. Jeśli miano przeciwciał przeciwko ADAMTS13 jest podwyższone z jednocześnie występującą małą aktywnością ADAMTS13, leczenia Imatinib Altan nie należy wznowiać.

Niedoczynność tarczycy

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

Toksyczny wpływ na wątrobę

Metabolizm produktu leczniczego Imatinib Altan 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).

Podczas stosowania imatynibu obserwowano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym niewydolność wątroby oraz martwicę wątroby. W przypadku leczenia imatynibem w skojarzeniu z 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).

Zatrzymywanie płynów

Regularne kontrolowanie masy ciała pacjentów jest wysoce wskazane. 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 u pacjentów z chorobą serca w wywiadzie. Dlatego należy zachować ostrożność u pacjentów z zaburzeniami czynności serca.

Pacjenci z chorobami serca

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

U pacjentów z zespołem hipereozynofilowym z utajonym 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 dużym stężeniem eozynofili. Dlatego u pacjentów z HES/CEL oraz u pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi/mieloproliferacyjnymi związanymi z dużym 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

Dodatkowo, zanotowano przypadki poszerzenia naczyń okolicy przedodźwiernikowej żołądka, tzw. żołądka arbuzowatego (GAVE, ang. *gastric antral vascular ectasia*) rzadkiej przyczyny krwawienia z przewodu pokarmowego u pacjentów z ALL i innymi schorzeniami (patrz punkt 4.8). W razie potrzeby można rozważyć przerwanie leczenia produktem leczniczym Imatinib Altan.

Zespół rozpadu guza

Ze względu na możliwość wystąpienia zespołu rozpadu guza (TLS, ang. *tumour lysis syndrome*), przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Imatinib Altan, 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 przeszczepu wątroby lub zgonu pacjenta.

U pacjentów należy wykonać badania w celu wykrycia zakażenia wirusem HBV przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Imatinib Altan. 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 Altan, powinni być poddani ścisłej obserwacji ze względu na wystąpienie 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 produkt Imatinib Altan należy regularnie wykonywać pełne badania krwi. Leczenie produktem leczniczym Imatinib Altan może zostać przerwane lub dawka leku zmniejszona, zgodnie z zaleceniami określonymi w punkcie 4.2.

U pacjentów otrzymujących produkt Imatinib Altan 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 ciężkimi zaburzeniami 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

Zanotowano przypadki opóźnienia wzrostu u otrzymujących imatynib dzieci i młodzieży przed okresem dojrzewania. Zaleca się 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 leków przeciwgrzybiczych, w tym ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, worykonazol; niektóre antybiotyki makrolidowe, takie jak erytromycyna, klarytromycyna i telitromycyna) mogą spowalniać metabolizm imatynibu i powodować zwiększenie jego stężenia. Obserwowano znacząco większe narażenie na imatynib (średnie wartości C_{max} i AUC imatynibu wzrosły odpowiednio o 26% i 40%) u 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) mogą istotnie zmniejszyć ekspozycję na imatynib potencjalnie zwiększając ryzyko niepowodzenia terapeutycznego. Uprzednie wielokrotne podawanie ryfampicyny w dawce 600 mg, a następnie podanie jednej dawki imatynibu w ilości 400 mg spowodowało zmniejszenie C_{max} i $AUC_{(0-\infty)}$ odpowiednio o co najmniej 54% i 74%, w stosunku do wartości uzyskanych bez uprzedniego podawania ryfampicyny. Podobne wyniki obserwowano u pacjentów z glejakami złośliwymi leczonych imatynibem podczas przyjmowania leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy (EIAED), takich jak karbamazepina, okskarbazepina i fenytoina. Pole pod krzywą zależności stężenia imatynibu w osoczu zmniejszyło się o 73% w porównaniu z pacjentami nie przyjmującymi leków przeciwpadaczkowych pobudzających enzymy. Należy unikać jednoczesnego stosowania ryfampicyny oraz innych silnych induktorów CYP3A4 wraz z imatynibem.

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 działania terapeutycznego (np. cyklosporyna, pimozyd, takrolimus, syrolimus, ergotamina, diergotamina, fentanyl, alfentanyl, terfenadyna, bortezomib, docetaksel i chynidyna). Imatynib może zwiększać stężenie innych leków metabolizowanych przez CYP3A4 (np. triazolobenzodiazepin, blokerów kanału wapniowego z grupy dihydropirydyny, pewnych inhibitorów reduktazy HMG-CoA tj. statyn, i innych).

Ze względu na znane ryzyko zwiększenia krwawienia (np. krwotok) związane z zastosowaniem imatynibu, 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 jednocześnie 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 zaobserwowano *in vivo* po podaniu imatynibu w dawce 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.

Istnieją doświadczenia kliniczne 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 i zanotowano, że jednoczesne stosowanie imatynibu 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 do obrotu zgłaszano występowanie samoistnych poronień i wad wrodzonych u dzieci matek, które przyjmowały imatynib. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3) a potencjalne zagrożenie dla płodu nie jest znane. Nie powinno się stosować tego produktu w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Jeśli Imatinib Altan jest stosowany u kobiety w ciąży, 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 zaniepokojeni wpływem imatynibu 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.

Zaobserwowane działania niepożądane były podobne we wszystkich wskazaniach produktu leczniczego.

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

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

Poniżej podano wykaz działań niepożądanych, które występowały częściej niż w pojedynczych przypadkach. Działania 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, działania niepożądane przedstawiono według częstości ich występowania, zaczynając od najczęstszych.

Działania niepożądane i częstość ich występowania przedstawiono w Tabeli 3.

Tabela 3: Tabelaaryczne zestawienie działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
<i>Niezbyt często:</i>	Zakażenia wirusem <i>Herpes zoster</i> , <i>Herpes simplex</i> , zapalenie nosogardła, zapalenie płuc, zapalenie zatok, zapalenie tkanki łącznej, zapalenia górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenia układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica
<i>Rzadko:</i>	Zakażenia grzybicze

<i>Częstość nieznana:</i>	Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B*
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	
<i>Rzadko:</i>	Zespół rozpadu guza
<i>Częstość nieznana:</i>	Krwawienie z guza/martwica guza*
Zaburzenia układu immunologicznego	
<i>Częstość nieznana:</i>	Wstrząs anafilaktyczny*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
<i>Bardzo często:</i>	Neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość
<i>Często:</i>	Pancytopenia, neutropenia z gorączką
<i>Niezbyt często:</i>	Trombocytoza, limfopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, eozynofilia, powiększenie węzłów chłonnych
<i>Rzadko:</i>	Niedokrwistość hemolityczna, Mikroangiopatia zakrzepowa
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
<i>Często:</i>	Jadłowstręt
<i>Niezbyt często:</i>	Hipokaliemia, zwiększony apetyt, hipofosfatemia, zmniejszony apetyt, odwodnienie, dna, hiperurykemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, hiponatremia
<i>Rzadko:</i>	Hiperkaliemia, hipomagnezemia
Zaburzenia psychiczne	
<i>Często:</i>	Bezsenność
<i>Niezbyt często:</i>	Depresja, osłabienie popędu płciowego, lęk
<i>Rzadko:</i>	Stan splątania
Zaburzenia układu nerwowego	
<i>Bardzo często:</i>	Ból głowy
<i>Często:</i>	Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica
<i>Niezbyt często:</i>	Migrena, senność, omdlenia, neuropatia obwodowa, zaburzenia pamięci, rwa kulszowa, zespół niespokojnych nóg, drżenie, krwotok mózgowy
<i>Rzadko:</i>	Zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego, drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego
<i>Częstość nieznana:</i>	Obrzęk mózgu*
Zaburzenia oka	
<i>Często:</i>	Obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówek, suchość oka, nieostre widzenie
<i>Niezbyt często:</i>	Podrażnienie oka, ból oka, obrzęk oczodołu, krwotok twardówkowy, krwotok z siatkówki, zapalenie powiek, obrzęk płamki
<i>Rzadko:</i>	Zaćma, jaskra, tarcza zastoinowa
<i>Częstość nieznana:</i>	Krwotok do ciała szklistego*
Zaburzenia ucha i błędnika	
<i>Niezbyt często:</i>	Zawroty głowy, szum uszny, utrata słuchu
Zaburzenia serca	
<i>Niezbyt często:</i>	Kołatania, częstoskurcz, zastoinowa niewydolność serca, obrzęk płuc
<i>Rzadko:</i>	Niemiarowość, migotanie przedsionków, zatrzymanie serca, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy
<i>Częstość nieznana:</i>	Zapalenie osierdzia*, tamponada serca *
Zaburzenia naczyniowe	
<i>Często:</i>	Zaczerwienienie twarzy, krwotok
<i>Niezbyt często:</i>	Nadciśnienie tętnicze, krwiak, krwiak podtwardówkowy, zimne palce nóg i rąk, niedociśnienie, zespół Raynauda
<i>Częstość nieznana:</i>	Zakrzepica/zator*

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
<i>Często:</i>	Duszności, krwawienie z nosa, kaszel
<i>Niezbyt często:</i>	Wysięk opłucnowy, 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 ^{2*} , choroba śródmiąższowa płuc*
Zaburzenia żołądka i jelit	
<i>Bardzo często:</i>	Nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha
<i>Często:</i>	Wzdęcia, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowo-przełykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, zapalenie żołądka
<i>Niezbyt często:</i>	Zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego, 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 arbutowaty (GAVE)*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
<i>Często:</i>	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
<i>Niezbyt często:</i>	Hiperbilirubinemia, zapalenie wątroby, żółtaczk
<i>Rzadko:</i>	Niewydolność wątroby ¹ , martwica wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
<i>Bardzo często:</i>	Obrzęk okołoooczodołowy, zapalenie skóry/wypryski/wysypka
<i>Często:</i>	Świąd, obrzęk twarzy, sucha skóra, rumień, łysienie, poty nocne, reakcja nadwrażliwości na światło
<i>Niezbyt często:</i>	Wysypka krostkowa, siniaki, nasilone pocenie, pokrzywka, wylew krwawy podskórny, wzmożona tendencja do występowania siniaków, skąpe owłosienie, odbarwienie skóry, złuszczone zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zapalenie mieszków włosowych, wybroczyny, łuszczyca, plamica, nadmierna pigmentacja skóry, wysypki pęcherzowe, zapalenie tkanki tłuszczowej (w tym rumień guzowaty)
<i>Rzadko:</i>	Ostra dermataza z gorączką i neutrofilia (zespół Sweeta), przebarwienia paznokci, obrzęk naczyń i naczyń, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, leukoklastyczne zapalenie naczyń, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP - acute generalised exanthematous pustulosis)
<i>Częstość nieznana:</i>	Zespół ręką-stopą*, rogowacenie liszajowate*, liszaj płaski*, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka*, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
<i>Bardzo często:</i>	Kurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni ³ , bóle stawów i bóle kości
<i>Często:</i>	Obrzęk stawów
<i>Niezbyt często:</i>	Sztywność stawów i mięśni
<i>Rzadko:</i>	Oslabienie mięśni, zapalenie stawów, rhabdomyoliza/miopat
<i>Częstość nieznana:</i>	Martwica jałowa/martwica stawu biodrowego*, opóźnienie wzrostu u dzieci*
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
<i>Niezbyt często:</i>	Ból nerki, krwiomocz, ostra niewydolność nerek, częste oddawanie moczu
<i>Rzadko:</i>	Przewlekła niewydolność nerek

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

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

1. Zgłoszono kilka przypadków niewydolności wątroby i martwicy wątroby zakończonych zgonem.
2. Przypadki zgonów były zgłaszane u pacjentów z chorobą zaawansowaną, silnymi zakażeniami, ciężką neutropenią i innymi poważnymi chorobami współistniejącymi.
3. Bóle mięśniowo-szkieletowe występujące podczas stosowania imatynibu lub po zaprzestaniu stosowania, które obserwowano po wprowadzeniu do obrotu.

Odchylenia od normy w badaniach laboratoryjnych

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

Departamentu Monitorowania niepożądanych Działań Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181C

02 - 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie z dawkami większymi niż zalecana dawka lecznicza jest ograniczone.

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

Pacjenci dorośli

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

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

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

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

Dzieci i młodzież

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor kinazy białkowo-tyrozynowej, 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.

Działanie farmakodynamiczne

Imatynib jest inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej, który silnie hamuje kinazę tyrozynową Bcr-Abl *in vitro*, w komórce oraz *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 ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. *Acute Lymphoblastic Leukemia*) z dodatnim chromosomem Philadelphia.

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

Imatynib jest również inhibitorem receptorów kinaz tyrozynowych płytkopochodnego czynnika aktywacji (ang. PDGF - *Platelet-Derived Growth Factor*), PDGF-R i czynnika komórek pnia (ang. *Stem Cell Factor* - SCF), c-Kit i hamuje procesy komórkowe aktywowane przez PDGF i SCF. 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 Ph+ ALL

Nowo rozpoznana Ph+ ALL: w kontrolowanym badaniu klinicznym (ADE10) porównującym imatynib z chemioterapią indukcyjną u 55 pacjentów w wieku co najmniej 55 lat z nowo rozpoznaną chorobą, imatynib stosowany w monoterapii spowodował istotnie wyższy wskaźnik całkowitej odpowiedzi hematologicznej niż chemioterapia (96,3% w porównaniu do 50%; $p=0,0001$). Kiedy u pacjentów bez odpowiedzi lub ze słabą odpowiedzią na chemioterapię wprowadzono imatynib, całkowitą odpowiedź hematologiczną uzyskano u 9 z 11 pacjentów (81,8%). Ten efekt kliniczny związany był z większym zmniejszeniem ilości transkryptów bcr-abl po 2 tygodniach leczenia wśród pacjentów leczonych imatynibem w porównaniu z pacjentami leczonymi chemioterapią ($p=0,02$). Po indukcji wszyscy pacjenci otrzymywali imatynib oraz chemioterapię konsolidacyjną (patrz Tabela 4) i po 8 tygodniach po indukcji 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 4) wywołał całkowitą odpowiedź hematologiczną w 93% (u 147 z 158 pacjentów podlegających ocenie) oraz 90% wskaźnik większej odpowiedzi cytogenetycznej (19 z 21 pacjentów podlegających ocenie). Wskaźnik całkowitej odpowiedzi molekularnej wyniósł 48% (49 ze 102 pacjentów podlegających ocenie). Okres przeżycia bez choroby (ang. *disease-free survival* – DFS) oraz całkowity czas przeżycia (ang. *overall survival* – OS) stale przekraczały 1 rok i były zwiększone w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (DFS $p<0,001$; OS $p<0,0001$) w dwóch badaniach (AJP01 i AUS01).

Tabela 4: Schematy chemioterapii stosowane w skojarzeniu z imatynibem

Badanie ADE10	
Faza wstępna	DEX 10 mg/m ² doustnie, dni 1-5; CP 200 mg/m ² dożylnie, dni 3, 4, 5; MTX 12 mg dooponowo, dzień 1
Indukcja remisji	DEX 10 mg/m ² doustnie, dni 6-7, 13-16;

	VCR 1 mg dożylnie, dni 7, 14; IDA 8 mg/m ² dożylnie (0,5 h), dni 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² dożylnie (1 h), dzień 1; Ara-C 60 mg/m ² dożylnie, dni 22-25, 29-32
Konsolidacja leczenia I, III, V	MTX 500 mg/m ² dożylnie (24 h), dni 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² doustnie, dzień 1-20
Konsolidacja leczenia II, IV	Ara-C 75 mg/m ² dożylnie (1 h), dni 1-5; VM26 60 mg/m ² dożylnie (1 h), dni 1-5
Badanie AAU02	
Leczenie indukcyjne (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicyna 30 mg/m ² dożylnie, dni 1-3, 15-16; VCR 2 mg całkowita dawka dożylnie, dni 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² dożylnie, dni 1, 8; Prednizon 60 mg/m ² doustnie, dni 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² doustnie, dni 1-28; MTX 15 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22; Metylprednizolon 40 mg dooponowo, dni 1, 8, 15, 22
Konsolidacja leczenia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 h dożylnie (3 h), dni 1-4; Mitoksantron 10 mg/m ² dożylnie, dni 3-5; MTX 15 mg dooponowo, dzień 1; Metylprednizolon 40 mg dooponowo, dzień 1
Badanie ADE04	
Faza wstępna	DEX 10 mg/m ² doustnie, dni 1-5; CP 200 mg/m ² dożylnie, dni 3-5; MTX 15 mg dooponowo, dzień 1
Leczenie indukcyjne I	DEX 10 mg/m ² doustnie, dni 1-5; VCR 2 mg dożylnie, dni 6, 13, 20; Daunorubicyna 45 mg/m ² dożylnie, dni 6-7, 13-14
Leczenie indukcyjne II	CP 1 g/m ² dożylnie (1 h), dni 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² dożylnie (1 h), dni 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² doustnie, dni 26-46
Konsolidacja leczenia	DEX 10 mg/m ² doustnie, dni 1-5; Windezyna 3 mg/m ² dożylnie, dzień 1; MTX 1,5 g/m ² dożylnie (24 h), dzień 1; Etopozyd 250 mg/m ² dożylnie (1 h) dni 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² dożylnie (3 h, co 12 h), dzień 5
Badanie AJP01	
Leczenie indukcyjne	CP 1,2 g/m ² dożylnie (3 h), dzień 1; Daunorubicyna 60 mg/m ² dożylnie (1 h), dni 1-3; Winkrystyna 1,3 mg/m ² dożylnie, dni 1, 8, 15, 21; Prednizolon 60 mg/m ² /doba doustnie
Konsolidacja leczenia	Naprzemienna chemioterapia: duże dawki chemioterapii z MTX 1 g/m ² dożylnie (24 h), dzień 1 i Ara-C 2 g/m ² dożylnie (co 12 h), dni 2-3, dla 4 cykliów
Podtrzymywanie remisji	VCR 1,3 g/m ² dożylnie, dzień 1; Prednizolon 60 mg/m ² doustnie, dni 1-5
Badanie AUS01	
Leczenie indukcyjno-konsolidacyjne	Schemat Hyper-CVAD regimen: CP 300 mg/m ² dożylnie (3 h, co 12 h), dzień 1-3; Winkrystyna 2 mg dożylnie, dni 4, 11; Doksorubicyna 50 mg/m ² dożylnie (24 h), dzień 4; DEX 40 mg/doba w dniach 1-4 i 11-14, naprzemiennie z MTX 1 g/m ² dożylnie (24 h), dzień 1, Ara-C 1 g/m ² dożylnie (2 h, co 12 h), dni 2-3 (ogółem 8 kursów)

	leczenia)
Podtrzymywanie remisji	VCR 2 mg dożylnie co miesiąc przez 13 miesięcy; Prednizolon 200 mg doustnie, 5 dni w ciągu miesiąca przez 13 miesięcy
Wszystkie schematy leczenia zawierają stosowanie steroidów jako profilaktykę dla ośrodkowego układu nerwowego.	
Ara-C: arabinozyd cytozyny; CP: cyklofosfamid; DEX: deksametazon; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopuryna; VM26: tenipozyd; VCR: winkrystyna; IDA: idarubicyna;	

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

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

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

	VP-16 (100 mg/m ² pc./dobę, dożylnie): dni 22-26 CPM (300 mg/m ² pc./dobę, dożylnie): dni 22-26 MESNA (150 mg/m ² pc./dobę, dożylnie): dni 22-26 G-CSF (5 µg/kg mc., podskórnie): dni 27-36 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru ARA-C (3 g/m ² pc., co 12 godz., dożylnie): dni 43, 44 L-ASP (6000 j.m./m ² pc., domięśniowo): dzień 44
Leczenie podtrzymujące (cykle 8-tygodniowe) Cykle 1–4	Metotreksat (5 g/m ² pc. w ciągu 24 godzin, dożylnie): dzień 1 Leukoworyna (75 mg/m ² pc. w godzinie 36, dożylnie; 15 mg/m ² pc. dożylnie lub doustnie co 6 godz. x 6 dawek)iii: dni 2 i 3 Potrójna terapia dooponowa (dostosowana do wieku): dni 1, 29 VCR (1,5 mg/m ² pc., dożylnie): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² pc./dobę doustnie): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² pc./dobę, doustnie): dni 8-28 Metotreksat (20 mg/m ² pc./tydzień, doustnie): dni 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² pc., dożylnie): dni 29-33 CPM (300 mg/m ² pc., dożylnie): dni 29-33 MESNA dożylnie: dni 29-33 G-CSF (5 µg/kg mc., podskórnie): dni 34-43
Leczenie podtrzymujące (cykle 8-tygodniowe) Cykl 5	Napromienianie czaszki (Tylko blok 5) 12 Gy w 8 frakcjach u wszystkich pacjentów zaklasyfikowanych jako pozostających w stanie CNS1 i CNS2 w chwili rozpoznania 18 Gy w 10 frakcjach u pacjentów zaklasyfikowanych, jako pozostających w stanie CNS3 w chwili rozpoznania VCR (1,5 mg/m ² pc./dobę, dożylnie): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² pc./dobę, doustnie): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dobę, doustnie): dni 11-56 (wstrzymanie 6-MP podczas 6-10 dni napromieniania czaszki poczynając od dnia 1 Cyklu 5. Rozpoczęcie podawania 6-MP 1-szego dnia po zakończeniu naświetlania głowy.) Metotreksat (20 mg/m ² pc./tydzień, doustnie): dni 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Leczenie podtrzymujące (cykle 8-tygodniowe) Cykle 6-12	VCR (1,5 mg/m ² pc./dobę, dożylnie): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² pc./dobę, doustnie): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² pc./dobę, doustnie): dni 1-56 Metotreksat (20 mg/m ² pc./tydzień, doustnie): dni 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
G-CSF = czynnik stymulujący kolonie granulocytarne, VP-16 = etopozyd, 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 µM, Gy= Gray pc. = powierzchnia ciała, mc. = masa ciała	

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 wyłącznie pacjentów w wieku 55 lat i starszych.

Badania kliniczne w MDS/MPD

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

Prowadzono obserwacyjny rejestr (badanie L2401) w celu zgromadzenia danych o długotrwałym bezpieczeństwie stosowania i skuteczności produktu u pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi z rearanżacją PDGFR- β , leczonych 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 pacjentom bez translokacji genów zazwyczaj nie daje poprawy.

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

uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną, odpowiedź cytogenetyczną i (lub) odpowiedź kliniczną.

Badania kliniczne w HES/CEL

Przeprowadzono jedno otwarte, 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 1000 mg na dobę. Kolejnych 162 pacjentów z HES/CEL opisywanych w 35 opublikowanych opisach przypadków i seriach przypadków otrzymywało imatynib w dawce od 75 do 800 mg na dobę. Anomalie cytogenetyczne oceniano u 117 ze wszystkich 176 pacjentów. U 61 z tych 117 pacjentów zidentyfikowano kinazę fuzyjną FIP1L1-PDGFR α . W trzech innych publikacjach opisano dodatkowo czterech pacjentów z HES i dodatnim wynikiem na obecność kinazy fuzyjnej FIP1L1-PDGFR α . U wszystkich 65 pacjentów z obecnością kinazy fuzyjnej FIP1L1-PDGFR α uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną utrzymującą się przez wiele miesięcy (zakres od 1+ do 44+ miesięcy do czasu publikacji). Jak donoszono w ostatnio opublikowanej pracy, 21 ze wspomnianych 65 pacjentów również uzyskało całkowitą remisję molekularną, przy medianie czasu trwania obserwacji wynoszącej 28 miesięcy (zakres 13-67 miesięcy). Wiek tych pacjentów wahał się od 25 do 72 lat. Ponadto, w kartach obserwacji klinicznej badacze donosili o poprawie w zakresie objawów i innych zaburzeń funkcji narządów. Poprawa dotyczyła serca, układu nerwowego, skóry/tkanki podskórnej, układu oddechowego/klatki piersiowej/śródpiercia, układu mięśniowo-szkieletowego/tkanki łącznej/naczyń oraz przewodu pokarmowego.

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

Badania kliniczne w DFSP

Przeprowadzono jedno otwarte, 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 miesięcy, maksymalnie 24,3 miesiące. Kolejnych 6 pacjentów z DFSP leczonych imatynibem, w wieku od 18 miesięcy do 49 lat opisano w 5 opublikowanych opisach przypadków. Dorosłych pacjentów opisywanych w literaturze leczono dawką 400 mg (4 przypadki) lub 800 mg (1 przypadek) imatynibu na dobę. U pięciu (5) pacjentów uzyskano odpowiedź: u 3 – całkowitą, a u 2 – częściową. Mediana czasu trwania leczenia opisywanego w literaturze wahała się od 4 tygodni do ponad 20 miesięcy. Translokacja (17:22)[(q22;q13)] lub jej produkt genowy były obecne u prawie wszystkich pacjentów odpowiadających na leczenie imatynibem.

Nie ma kontrolowanych badań przeprowadzonych na grupie 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/m² pc. na dobę. U wszystkich pacjentów uzyskano częściową i (lub) całkowitą odpowiedź.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetyka imatynibu

Właściwości farmakokinetyczne imatynibu oszacowano w zakresie dawek od 25 do 1000 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 biotransformacji imatynibu. Z leków, które mogą być stosowane jednocześnie z imatynibem (acetaminofen, acyklowir, allopurinol, amfoterycyna, cytarabina, erytromycyna, flukonazol, hydroksymocznik, norfloksacyna, penicylina V) tylko erytromycyna (IC₅₀=50 µmol/l) i flukonazol (IC₅₀=118 µmol/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 µmol/l. Maksymalne stężenie imatynibu w osoczu pacjentów wynosi 2–4 µmol/l. Dlatego możliwe jest zahamowanie metabolizmu leków podawanych jednocześnie z imatynibem i metabolizowanych przez CYP2D6 i (lub) CYP3A4/5. Imatynib nie wpływa na biotransformację 5-fluorouracylu, ale w wyniku hamowania kompetycyjnego CYP2C8 (K_i = 34,7 µmol/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 jednoczesnym podaniu 5-fluorouracylu lub paklitakselu z imatynibem.

Eliminacja

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

Właściwości farmakokinetyczne w osoczu

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

Farmakokinetyka populacyjna

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/m² pc. spowodowały taką samą ekspozycję jak odpowiednio dawki 400 mg i 600 mg u dorosłych pacjentów. Porównanie AUC₍₀₋₂₄₎ w 8. i 1. dniu podawania dawki 340 mg/m² pc. wykazało 1,7-krotną kumulację po wielokrotnym podaniu raz na dobę. W oparciu o zbiorczą analizę farmakokinetyki w populacji dzieci i młodzieży z zaburzeniami hematologicznymi (CML, Ph+ ALL lub innymi zaburzeniami hematologicznymi leczonymi imatynibem) stwierdzono, że klirens imatynibu wzrasta wraz ze wzrostem powierzchni ciała (pc.). Po dokonaniu korekty względem pc. inne parametry demograficzne takie, jak wiek, masa ciała i wskaźnik masy ciała nie miały klinicznie istotnego wpływu na ekspozycję na imatynib. Analiza potwierdziła, że ekspozycja na imatynib u dzieci i młodzieży otrzymujących dawkę 260 mg/m² pc. raz na dobę (nie więcej niż 400 mg raz na dobę) lub 340 mg/m² pc. raz na dobę (nie więcej niż 600 mg raz na dobę) była podobna do ekspozycji u pacjentów dorosłych, którzy otrzymywali imatynib w dawce 400 mg lub 600 mg raz na dobę.

Zaburzenia czynności narządów

Imatynib i jego metabolity nie są w znaczącym stopniu wydalone przez nerki. Pacjenci z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami 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 nieklinicznych profil bezpieczeństwa imatynibu oceniano u szczurów, psów, małp i królików.

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

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

U małp, którym podawano imatynib przez 2 tygodnie obserwowano uszkodzenie nerek z ogniskową mineralizacją, rozszerzeniem cewek nerkowych i zwyrodnieniem cewek nerkowych. U kilku małp stwierdzono zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi (BUN) i kreatyniny. U szczurów, po podaniu dawki ≥ 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 na dobę) w przeliczeniu na powierzchnię ciała. Podobnego działania nie obserwowano w dawkach ≤ 20 mg/kg. Nieznaczne do umiarkowanego zmniejszenie spermatogenezy obserwowano u psów po podaniu dawek doustnych ≥ 30 mg/kg. Nie stwierdzono wpływu na przebieg kojarzenia i liczbę ciężarnych samic szczurów w grupie otrzymującej imatynib między 14. dniem przed kojarzeniem do 6. dnia potencjalnej ciąży. Po podaniu dawki 60 mg/kg u samic szczurów stwierdzono istotne zwiększenie poimplantacyjnych utrat płodów i zmniejszenie liczby żywych płodów. Nie stwierdzono takiego działania po podaniu dawek ≤ 20 mg/kg.

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

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

W badaniu toksykologicznym, 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 $340 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$. Ponadto u młodych zwierząt (w fazie usamodzielniania się) obserwowano śmiertelność przy około 2-krotności przeciętnej pediatrycznej ekspozycji po podaniu największej zalecanej dawki $340 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$.

W 2-letnim badaniu rakotwórczego działania leku na szczury podawanie imatynibu w dawce 15, 30 i 60 mg/kg mc. na dobę spowodowało statystycznie istotne skrócenie czasu życia samców po dawkach 60 mg/kg mc. na dobę i samic po dawkach ≥ 30 mg/kg mc. na 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, przytarczyce, nadnercza oraz dno żołądka.

Przypadki brodawczaka/raka gruczołów napletkowych/łechtaczkowych odnotowano po podaniu dawek od 30 mg/kg mc. na 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 na dobę lub 800 mg na dobę, oraz 0,4-krotność dobowej ekspozycji na lek u dzieci (na podstawie AUC) po podaniu dawki $340 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$. na dobę. Dawka NOEL wynosiła 15 mg/kg mc. na 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. na dobę, co stanowiło odpowiednio około 1,7 lub 1-krotność dobowej ekspozycji na lek u ludzi (na podstawie AUC) po podaniu dawki 400 mg na dobę lub 800 mg na dobę oraz 1,2-krotność dobowej ekspozycji na lek u dzieci (na podstawie AUC) po podaniu dawki $340 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$. na dobę. Dawka, po której nie ma objawów działań niepożądanych (NOEL) wynosiła 30 mg/kg mc. na dobę.

Mechanizm oraz istotność 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 dla środowiska dla organizmów żyjących w materiałach osadowych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Otoczka kapsułki:

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

Skład tuszu:

Szelak

Tytanu dwutlenek (E171)

Amonowy wodorotlenek stężony

Glikol propylenowy

Żółcień pomarańczowa (E110)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Białe butelki z HDPE, z zakrętką zabezpieczającą przed dostępem dzieci z pierścieniem gwarancyjnym (całość z PP).

Imatinib Altan 100 mg: opakowanie zawiera 60 lub 120 kapsułek.

Imatinib Altan 400 mg: opakowanie zawiera 30 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Altan Pharma Ltd
2 Harbour Square
Cofton Road
Dun Laoghaire, County Dublin
A96 D6R0
Irlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Imatinib Altan, 100 mg, kapsułki, twarde: 25771

Imatinib Altan, 400 mg kapsułki, twarde: 25772

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2020-02-26

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Maj 2022