**ANEKS I**

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. **NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imatinib Actavis 50 mg kapsułki twarde

Imatinib Actavis 100 mg kapsułki twarde

Imatinib Actavis 400 mg kapsułki twarde

**2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Imatinib Actavis 50 mg kapsułki twarde

Każda kapsułka zawiera 50 mg imatynibu (w postaci mezylanu).

Imatinib Actavis 100 mg kapsułki twarde

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

Imatinib Actavis 400 mg kapsułki twarde

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

**3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Kapsułka twarda (kapsułka).

Imatinib Actavis 50 mg kapsułki twarde

Kapsułka twarda w rozmiarze 3 z jasnożółtym wieczkiem i jasnożółtym korpusem, z nadrukiem „50 mg” w kolorze czarnym.

Imatinib Actavis 100 mg kapsułki twarde

Kapsułka twarda w rozmiarze 1 z jasnopomarańczowym wieczkiem i jasnopomarańczowym korpusem, z nadrukiem „100 mg” w kolorze czarnym.

Imatinib Actavis 400 mg kapsułki twarde

Kapsułka twarda w rozmiarze 00 z pomarańczowym nieprzezroczystym wieczkiem i korpusem, z nadrukiem „400 mg” w kolorze czarnym.

**4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

**4.1 Wskazania do stosowania**

Imatinib Actavis 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 rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptor - PDGFR).
* dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (ang. Hypereosinophilic Syndrome - HES) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (ang. Chronic Eosinophilic Leukemia - CEL) z rearanżacją FIP1L1-PDGFRα.

Nie oceniano wpływu imatynibu na wynik transplantacji szpiku.

Imatinib Actavis jest wskazany w

* 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 nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami DFSP. Doświadczenie ze stosowaniem imatynibu u pacjentów z MDS/MPD związanymi z rearanżacją genu PDGFR jest bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). 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.

Dawkowanie

*Dawkowanie w CML u pacjentów dorosłych*

Zalecane dawkowanie imatynibu wynosi 600 mg na dobę u pacjentów dorosłych w przebiegu przełomu blastycznego. Przełom blastyczny jest definiowany jako stan, w którym liczba blastów we krwi lub szpiku jest ≥ 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 niespowodowane 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 (mg/m2 pc.). U dzieci w fazie przewlekłej CML i fazach zaawansowanych CML zaleca się dawkę 340 mg/m2 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 niespowodowane białaczką, można rozważyć zwiększenie dawki z 340 mg/m2 pc. do 570 mg/m2 pc. na dobę (nie należy stosować całkowitej dawki większej niż 800 mg) w następujących przypadkach: postęp choroby (na każdym jej etapie); brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej, po co najmniej 3 miesiącach leczenia; brak odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia lub utrata osiągniętej uprzednio odpowiedzi hematologicznej i (lub) cytogenetycznej. Po zwiększeniu dawki należy uważnie obserwować pacjentów, ponieważ jej zwiększenie może spowodować nasilenie występowania działań niepożądanych.

*Dawkowanie w Ph+ ALL u dorosłych pacjentów*

Zalecana dawka imatynibu 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 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 i młodzieży*

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

*Dawkowanie w MDS/MPD*

Zalecana dawka imatynibu to 400 mg na 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 imatynibu 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 lek, jeśli badania wykażą niewystarczającą odpowiedź na leczenie.

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

*Dawkowanie w DFSP*

U dorosłych pacjentów z DFSP zalecana dawka imatynibu 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 zdarzenia niepożądanego, można wznowić właściwe leczenie.

Jeśli stężenie bilirubiny przekroczy 3‑krotnie górną granicę normy lub aktywność aminotransferaz wątrobowych przekroczy 5‑krotnie górną granicę normy należy zaprzestać podawania imatynibu do czasu, gdy stężenie bilirubiny będzie mniejsze niż 1,5‑krotna wartość górnej granicy normy, a aktywność aminotransferaz będzie mniejsza niż 2,5‑krotna wartość górnej granicy normy. Leczenie imatynibem można kontynuować stosując zmniejszone dawki dobowe. U dorosłych dawkę należy zmniejszyć z 400 mg do 300 mg lub z 600 mg do 400 mg, lub z 800 mg do 600 mg, a u dzieci z 340 mg/m2 pc. do 260 mg/m2 pc. na dobę.

*Hematologiczne działania niepożądane*

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

Dostosowanie dawki u pacjentów z neutropenią i trombocytopenią:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| HEL/CEL (dawka początkowa 100 mg) | ANC < 1,0 x 109/l i (lub) płytki krwi < 50 x 109/l | 1. Przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 109/l i płytki krwi ≥ 75 x 109/l.  2. Ponownie rozpocząć leczenie imatynibem w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego). |
| MDS/MPD (dawka początkowa 400 mg)  HES/CEL (po dawce 400 mg) | ANC < 1,0 x 109/l i (lub) płytki krwi < 50 x 109/l | 1. Przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 109/l i płytki krwi ≥ 75 x 109/l.  2. Ponownie rozpocząć leczenie imatynibem w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego).  3. W przypadku ponownego zmniejszenia ANC < 1,0 x 109/l i (lub) płytek krwi < 50 x 109/l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania imatynibu w dawce zmniejszonej do 300 mg. |
| CML w fazie przewlekłej u dzieci i młodzieży (po dawce 340 mg/m2 pc.) | ANC < 1,0 x 109/l i (lub) płytki krwi < 50 x 109/l | 1. Przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 109/l i płytki krwi ≥ 75 x 109/l.  2. Ponownie rozpocząć leczenie imatynibem w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego).  3. W przypadku ponownego zmniejszenia ANC < 1,0 x 109/l i (lub) płytek krwi < 50 x 109/l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania imatynibu w dawce zmniejszonej do 260 mg/m2 pc. |
| CML w fazie przełomu blastycznego i Ph+ ALL (dawka początkowa 600 mg) | a ANC < 0,5 x 109/l i (lub) płytki krwi < 10 x 109/l | 1. Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest spowodowany białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja).  2. Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę imatynibu do 400 mg.  3. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dawkę należy zmniejszyć do 300 mg.  4. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 4 tygodni i nadal nie jest spowodowany białaczką, należy przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1 x 109/l i płytki krwi ≥ 20 x 109/l, następnie należy ponownie podjąć leczenie podając dawkę 300 mg. |
| CML w fazie akceleracji i przełomu blastycznego u dzieci i młodzieży (dawka początkowa 340 mg/m2 pc.) | a ANC < 0,5 x 109/l i (lub) płytki krwi < 10 x 109/l | 1. Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest spowodowany białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja).  2. Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę imatynibu do 260 mg/m2 pc.  3. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dawkę należy zmniejszyć do 200 mg/m2 pc.  4. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 4 tygodni i nadal nie jest spowodowany białaczką, należy przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1 x 109/l i płytki krwi ≥ 20 x 109/l, następnie należy ponownie podjąć leczenie podając dawkę 200 mg/m2 pc. |
| DFSP (po dawce 800 mg) | ANC < 1,0 x 109/l i (lub) płytki krwi < 50 x 109/l | 1. Przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 109/l i płytki krwi ≥ 75 x 109/l.  2. Ponownie rozpocząć leczenie imatynibem w dawce 600 mg.  3. W przypadku ponownego zmniejszenia ANC < 1,0 x 109/l i (lub) płytek krwi < 50 x 109/l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania imatynibu w dawce zmniejszonej do 400 mg. |
| ANC (ang. Absolute Neutrophil Count) = bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych  a występujące, po co najmniej 1 miesiącu leczenia | | |

*Szczególne populacje pacjentów*

*Stosowanie u dzieci i młodzieży:* Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci i młodzieży 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 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 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  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 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).

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

Sposób podawania

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

**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 *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 wydalane 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 punkty 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 i w razie konieczności należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające oraz 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 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 (HES) z utajonym naciekaniem komórek zespołu hipereozynofilowego w obrębie mięśnia sercowego, występowanie pojedynczych przypadków wstrząsu kardiogennego/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 mc.) 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 leku 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 imatynibem.

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 Actavis. 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 Actavis, 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).

Fototoksyczność

Należy unikać bezpośredniej ekspozycji lub zminimalizować bezpośrednią ekspozycję na światło słoneczne ze względu na ryzyko wystąpienia fototoksyczności związanej z leczeniem imatynibem. Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności stosowania środków zapobiegawczych takich jak odzież ochronna oraz preparaty z filtrem o wysokim wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej (SPF).

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 produktu leczniczego Imatinib Actavis (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta otrzymującego Imatinib Actavis 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 produktem Imatinib Actavis nie należy wznawiać.

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

Substancja pomocnicza

*Sód*

Lek zawiera mnie niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę twardą, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

**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, itrakonazol, 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 Cmax 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) 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 Cmax i AUC(0-∞) 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 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 Cmax 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 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 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 Cmax 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 Ki 58,5 mikromola/l. Tego zjawiska nie obserwowano *in vivo* po podaniu imatynibu 400 mg oraz paracetamolu w dawce 1 000 mg. Większe dawki imatynibu i paracetamolu nie były badane.

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie duże dawki imanitybu 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 kliniczne doświadczenia w jednoczesnym stosowaniu imatynib 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 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 i przez co najmniej 15 dni po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Imatinib Actavis.

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 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 produkt 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 (około 10% dawki leczniczej). Jednakże, ponieważ skutki narażenia niemowlęcia na małe dawki imatynibu są nieznane, kobiety nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia i przez co najmniej 15 dni po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Imatinib Actavis.

Płodność

W badaniach nieklinicznych wykazano brak wpływu na płodność samców i samic szczura, aczkolwiek obserwowano wpływ na parametry reprodukcyjne (patrz punkt 5.3). Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów otrzymujących imatynib, dotyczących wpływu na płodność i gametogenezę. Pacjenci niepokojący się o płodność w związku z leczeniem imatynibem, powinni skonsultować się z lekarzem.

**4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 obsługiwania maszyn.

**4.8 Działania niepożądane**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

W badaniach klinicznych z przewlekłą białaczką szpikową (CML) przerwanie 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 objawy 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 (≥ 10%) działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku w obu wskazaniach należały: nudności o niewielkim nasileniu, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zmęczenie, bóle mięśni, kurcze mięśni i wysypka. We wszystkich badaniach często obserwowano powierzchowne obrzęki opisywane głównie jako obrzęki wokół oczu i obrzęki kończyn dolnych. Jednakże rzadko były one ciężkie i ustępowały po podaniu diuretyków, innych środków wspomagających lub po zmniejszeniu dawki imatynibu.

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

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

Objawy niepożądane

Poniżej podano wykaz objawów niepożądanych, które występowały częściej niż w pojedynczych przypadkach i przedstawiono je wg klasyfikacji układów narządowych i częstości występowania.Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000, do <1/100), rzadko (≥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 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

|  |  |
| --- | --- |
| **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze** | |
| *Niezbyt często* | Zakażenia wirusem *Herpes zoster, Herpes simplex*, zapalenie nosogardła, zapalenie płuc1, zapalenie zatok, zapalenie tkanki łącznej, zapalenia górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenia układu moczowego, zapalenie żołądka i jelit, posocznica |
| *Rzadko* | Zakażenia grzybicze |
| *Częstość nieznana* | Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B\* |
| **Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)** | |
| *Rzadko* | Zespół rozpadu guza |
| *Częstość nieznana* | Krwawienie z guza/martwica guza\* |
| **Zaburzenia układu immunologicznego** | |
| *Częstość nieznana* | Wstrząs anafilaktyczny\* |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | |
| *Bardzo często* | Neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość |
| *Często* | Pancytopenia, neutropenia z gorączką |
| *Niezbyt często* | Trombocytoza, limfopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, eozynofilia, powiększenie węzłów chłonnych |
| *Rzadko* | Niedokrwistość hemolityczna, mikroangiopatia zakrzepowa |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | |
| *Często* | Jadłowstręt |
| *Niezbyt często* | Hipokaliemia, zwiększony apetyt, hipofosfatemia, zmniejszony apetyt, odwodnienie, dna, hiperurikemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, hiponatremia |
| *Rzadko* | Hiperkaliemia, hipomagnezemia |
| **Zaburzenia psychiczne** | |
| *Często* | Bezsenność |
| *Niezbyt często* | Depresja, osłabienie popędu płciowego, lęk |
| *Rzadko* | Stan splątania |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | |
| *Bardzo często* | Ból głowy2 |
| *Często* | Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica |
| *Niezbyt często* | Migrena, senność, omdlenia, neuropatia obwodowa, zaburzenia pamięci, rwa kulszowa, zespół niespokojnych nóg, drżenie, krwotok mózgowy |
| *Rzadko* | Zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego, drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego |
| *Częstość nieznana* | Obrzęk mózgu\* |
| **Zaburzenia oka** | |
| *Często* | Obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówek, suchość oka, nieostre widzenie |
| *Niezbyt często* | Podrażnienie oka, ból oka, obrzęk oczodołu, krwotok twardówkowy, krwotok z siatkówki, zapalenie powiek, obrzęk plamki |
| *Rzadko* | Zaćma, jaskra, tarcza zastoinowa |
| *Częstość nieznana* | Krwotok do ciała szklistego\* |
| **Zaburzenia ucha i błędnika** | |
| *Niezbyt często* | Zawroty głowy, szum uszny, utrata słuchu |
| **Zaburzenia serca** | |
| *Niezbyt często* | Kołatania, częstoskurcz, zastoinowa niewydolność serca3, obrzęk płuc |
| *Rzadko* | Niemiarowość, migotanie przedsionków, zatrzymanie serca, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy |
| *Częstość nieznana* | Zapalenie osierdzia\*, tamponada serca\* |
| **Zaburzenia naczyniowe**4 | |
| *Często* | Zaczerwienie twarzy, krwotok |
| *Niezbyt często* | Nadciśnienie, krwiak, krwiak podtwardówkowy, zimne palce nóg i rąk, niedociśnienie, zespół Raynauda |
| *Częstość nieznana* | Zakrzepica/zator\* |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | |
| *Często* | Duszności, krwawienie z nosa, kaszel |
| *Niezbyt często* | Wysięk opłucnowy5, ból gardła i krtani, zapalenie gardła |
| *Rzadko* | Ból związany z zapaleniem opłucnej, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, krwotok płucny |
| *Częstość nieznana* | Ostra niewydolność oddechowa11\*, choroba śródmiąższowa płuc\* |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | |
| *Bardzo często* | Nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha6 |
| *Często* | Wzdęcia, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowo‑przełykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, zapalenie żołądka |
| *Niezbyt często* | Zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego7, odbijanie się, smołowate stolce, zapalenie przełyku, wodobrzusze, wrzód żołądka, krwawe wymioty, zapalenie warg, dysfagia, zapalenie trzustki |
| *Rzadko* | Zapalenie okrężnicy, niedrożność jelita, stan zapalny jelita grubego |
| *Częstość nieznana* | Niedrożność jelit\*, perforacja przewodu pokarmowego\*, zapalenie uchyłka\*, poszerzenie naczyń okolicy przedodźwiernikowej żołądka - tzw. żołądek arbuzowaty (GAVE)\* |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | |
| *Często* | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych |
| *Niezbyt często* | Hiperbilirubinemia, zapalenie wątroby, żółtaczka |
| *Rzadko* | Niewydolność wątroby8, martwica wątroby |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | |
| *Bardzo często* | Obrzęk okołooczodołowy, zapalenie skóry/wypryski/wysypka |
| *Często* | Świąd, obrzęk twarzy, sucha skóra, rumień, łysienie, poty nocne, reakcja nadwrażliwości na światło |
| *Niezbyt często* | Wysypka krostkowa, siniaki, nasilone pocenie, pokrzywka, wylew krwawy podskórny, wzmożona tendencja do występowania siniaków, skąpe owłosienie, odbarwienie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zapalenie mieszków włosowych, wybroczyny, łuszczyca, plamica, nadmierna pigmentacja skóry, wysypki pęcherzowe |
| *Rzadko* | Ostra dermatoza z gorączką i neutrofilią (zespół Sweeta), przebarwienia paznokci, obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, leukoklastyczne zapalenie naczyń, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP‑acute generalised exanthematous pustulosis) |
| *Częstość nieznana* | Zespół ręka-stopa\*, rogowacenie liszajowate\*, liszaj płaski\*, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka\*, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)\*, pseudoporfiria\* |
| **Zaburzenia mięśniowo‑szkieletowe i tkanki łącznej** | |
| *Bardzo często* | Skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni9, bóle stawów i bóle kości10 |
| *Często* | Obrzęk stawów |
| *Niezbyt często* | Sztywność stawów i mięśni |
| *Rzadko* | Osłabienie mięśni, zapalenie stawów, rabdomioliza/miopatia |
| *Częstość nieznana* | Martwica jałowa/martwica stawu biodrowego\*, opóźnienie wzrostu u dzieci\* |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | |
| *Niezbyt często* | Ból nerki, krwiomocz, ostra niewydolność nerek, częste oddawanie moczu |
| *Częstość nieznana* | Przewlekła niewydolność nerek |
| **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi** | |
| *Niezbyt często* | Ginekomastia, zaburzenia erekcji, krwotok miesiączkowy, nieregularna menstruacja, zaburzenia seksualne, ból brodawek sutkowych, powiększenie piersi, obrzęk moszny |
| *Rzadko* | Krwotoczne ciałko żółte/krwotoczna torbiel jajnika |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | |
| *Bardzo często* | Zatrzymanie płynów i obrzęk, uczucie zmęczenia |
| *Często* | Osłabienie, gorączka, obrzęk tkanki podskórnej, dreszcze, zesztywnienie mięśni |
| *Niezbyt często* | Ból klatki piersiowej, złe samopoczucie |
| **Badania diagnostyczne** | |
| *Bardzo często* | Zwiększenie masy ciała |
| *Często* | Zmniejszenie masy ciała |
| *Niezbyt często* | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi |
| *Rzadko* | Zwiększenie aktywności amylazy we krwi |

\* Wymienione działania niepożądane były zgłaszane w związku ze stosowaniem imatynibu w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Należą do nich doniesienia spontaniczne, jak również poważne działania niepożądane zgłaszane podczas nadal trwających badań, programów rozszerzonego dostępu, badań farmakologii klinicznej i badań eksploracyjnych w niezarejestrowanych wskazaniach. Ponieważ działania te zgłaszano w populacji o nieokreślonej liczebności, oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowo-skutkowego z narażeniem na 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 Zaczerwienienia 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 Bóle mięśniowo-szkieletowe występujące podczas stosowania imatynibu lub po zaprzestaniu stosowania, które obserwowano po wprowadzeniu produktu do obrotu.

10 Bóle mięśniowo-szkieletowe i związane z nimi działania niepożądane występowały częściej u pacjentów z CML w porównaniu z pacjentami z GIST.

11 Przypadki zgonów były zgłaszane u pacjentów z chorobą zaawansowaną, silnymi zakażeniami, ciężką neutropenią i innymi poważnymi chorobami współistniejącymi.

*Odchylenia od normy w badaniach laboratoryjnych*

*Hematologia*

We wszystkich badaniach u pacjentów z CML obserwowano niedobór krwinek, a zwłaszcza częste występowanie neutropenii i małopłytkowości z sugestią, że zmiany te występują z większą częstością u pacjentów leczonych dużymi dawkami imatynibu ≥ 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 x 109/l) i trombocytopenii (liczba płytek krwi < 50 x 109/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 x 109/l) i trombocytopenię 4 stopnia (liczba płytek krwi < 10 x 109/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, ale w bardzo rzadkich przypadkach 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 i 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 sześciu tygodni leczenia a 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%) i 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 4 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc).

**4.9 Przedawkowanie**

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

Pacjenci dorośli

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

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

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

8 mg do 10 mg (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.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Imatynib jest inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej, który silnie hamuje kinazę tyrozynową Bcr‑Abl *in vitro*, w komórce i *in vivo.* Związek ten w takim samym stopniu wybiórczo hamuje proliferację i wywołuje apoptozę w komórkach linii Bcr-Abl dodatnich, jak w komórkach białaczkowych świeżo pobranych od pacjentów z CML z dodatnim chromosomem Philadelphia i od pacjentów 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 hamuje procesy komórkowe aktywowane przez PDGF. Istotna aktywacja receptora PDGF lub kinaz białkowo-tyrozynowych Abl w wyniku połączenia się różnych odpowiadajacych sobie białek lub istotne wytwarzanie PDGF są wpisane w patogenezę MDS/MPD, HES/CEL i DFSP. Imatynib hamuje przekazywanie sygnałów i proliferację komórek zależną od zaburzonej regulacji aktywności PDGFR i kinazy Abl.

Badania kliniczne w przewlekłej białaczce szpikowej

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

Przeprowadzono duże, międzynarodowe, otwarte badanie II fazy, bez grupy kontrolnej, z udziałem pacjentów z CML z dodatnim chromosomem Philadelphia (Ph+) w fazie przełomu blastycznego. Dodatkowo, w dwóch badaniach I fazy i jednym badaniu II fazy leczono dzieci.

W badaniu klinicznym 38% pacjentów było w wieku ≥ 60 lat, a 12% pacjentów było w wieku ≥ 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) (Tabela 2). 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  Mieloidalny  przełom  blastyczny  (n=260) |
|  | % pacjentów (CI95%) |
| Odpowiedź hematologiczna1 | 31% (25,2–36,8) |
| Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR) | 8%  5% |
| Brak objawów białaczki (NEL) |
| Powrót do fazy przewlekłej (RTC) | 18% |
| Większa odpowiedź cytogenetyczna2 | 15% (11,2–20,4) |
| Całkowita  (Potwierdzona3) [95% CI] | 7%  (2%) [0,6–4,4] |
| Częściowa | 8% |
| **1Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie odpowiedzi powinny być potwierdzone po ≥ 4 tygodniach):**  CHR (ang. Complete Haematological Response): w badaniu 0102 [ANC≥ 1,5 x 109/l, płytki krwi ≥ 100 x 109/l, brak blastów we krwi, blasty w szpiku kostnym < 5% i brak pozaszpikowych ognisk białaczki].  NEL (ang. No Evidence of Leukaemia): Kryteria jak w przypadku całkowitej CHR, ale ANC ≥ 1 x 109/l, płytki krwi ≥ 20 x 109/l.  RTC (ang. Return to Chronic Phase): < 15% blastów w szpiku kostnym i krwi obwodowej, < 30% blastów + promielocytów w szpiku kostnym i krwi obwodowej, < 20% granulocytów zasadochłonnych we krwi obwodowej, brak pozaszpikowych ognisk białaczki z wyjątkiem śledziony i wątroby.  **2Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej:**  Większa odpowiedź cytogenetyczna zawiera połączone wskaźniki odpowiedzi całkowitej i częściowej: odpowiedź całkowita (0% metafaz Ph+), odpowiedź częściowa (1–35%).  3Całkowita odpowiedź cytogenetyczna potwierdzona drugim badaniem cytogenetycznym szpiku wykonanym co najmniej jeden miesiąc po badaniu wstępnym. | |

*Dzieci i młodzież:* 26 pacjentów w wieku < 18 lat z fazą przewlekłą CML (n=11) lub z CML w przełomie blastycznym lub z Ph+ ostrymi białaczkami (n=15) brało udział w badaniu I fazy dotyczącym ustalenia dawki. Pacjenci ci byli uprzednio bardzo intensywnie leczeni: 46% transplantacją szpiku (BMT), a 73% programami chemioterapii wielolekowej. Pacjenci byli leczeni imatynibem w dawce 260 mg/m2 pc. na dobę (n=5), 340 mg/m2 pc. na dobę (n=9), 440 mg/m2 pc. na dobę (n=7) i 570 mg/m2 pc. na dobę (n=5). Z 9 pacjentów w fazie przewlekłej CML i wykonanymi badaniami cytogenetycznymi, 4 pacjentów (44%) i 3 pacjentów (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, wieloośrodkowego, jednoramiennego badania II fazy. Pacjenci byli leczeni imatynibem w dawce 340 mg/m2 pc. na 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 imanitybu 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. diseaese-free survival – DFS) oraz całkowity czas przeżycia (ang. overall survival – OS) stale przekraczały 1 rok i były zwiększone w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (DFS p<0,001; OS p<0,0001) w dwóch badaniach (AJP01 i AUS01).

**Tabela 3 Chemioterapia stosowana w połączeniu z imatynibem**

|  |  |
| --- | --- |
| **Badanie ADE10** | |
| Faza wstępna | DEX 10 mg/m2 pc. doustnie, dni 1-5; CP 200 mg/m2 pc. iv., dni 3, 4, 5; MTX 12 mg dooponowo, dzień 1 |
| Indukcja remisji | DEX 10 mg/m2 pc. doustnie, dni 6-7, 13-16; VCR 1 mg iv., dni 7, 14; IDA 8 mg/m2pc. iv. (0.5 godziny), dni 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m2pc. iv.(1 godzina) dzień 1; Ara- C 60 mg/m2pc.iv., dni 22-25, 29-32 |
| Konsolidacja leczenia I, III, V | MTX 500 mg/m2pc. iv. (24 godziny), dni 1, 15; 6-MP 25 mg/m2pc. doustnie, dni 1-20 |
| Konsolidacja leczenia II, IV | Ara-C 75 mg/m2pc. iv. (1 godzina), dni 1-5; VM26 60 mg/m2pc. iv. (1 godzina), dni 1-5 |
| **Badanie AAU02** | |
| Leczenie indukcyjne  (*de novo* Ph+ ALL) | Daunorubicyna 30 mg/m2 pc. iv., dni 1-3, 15-16; VCR 2 mg całkowita dawka iv., dni 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m2 pc. iv., dni 1, 8; prednizon 60 mg/m2 pc. doustnie, dni 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m2 pc. 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 doooponowo, dni 1, 8, 15, 22 |
| Konsolidacja leczenia (*de novo* Ph+ ALL) | Ara-C 1 000 mg/m2pc./12 godzin iv.(3 godziny), dni 1-4; mitoksantron 10 mg/m2pc. iv. dni 3-5; MTX 15 mg dooponowo, dzień 1; metylprednizolon 40 mg dooponowo, dzień 1 |
| **Badanie ADE04** | |
| Faza wstępna | DEX 10 mg/m2pc. doustnie, dni 1-5; CP 200 mg/m2pc. iv., dni 3-5; MTX 15 mg dooponowo, dzień 1 |
| Leczenie indukcyjne I | DEX 10 mg/m2pc. doustnie, dni 1-5; VCR 2 mg iv., dni 6, 13, 20; daunorubicyna 45 mg/m2pc. iv., dni 6-7, 13-14 |
| Leczenie indukcyjne II | CP 1 g/m2pc. iv. (1 godzina), dni 26, 46; Ara-C 75 mg/m2pc. iv. (1 godzina), dni 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m2pc. doustnie, days 26-46 |
| Konsolidacja leczenia | DEX 10 mg/m2pc. doustnie, dni 1-5; windezyna 3 mg/m2pc. iv., dzień 1; MTX 1.5 g/m2pc. iv. (24 godziny), dzień 1; etopozyd 250 mg/m2pc. iv. (1 godzina) dni 4-5; Ara- C 2 x 2 g/m2pc. iv. (3 godziny, q 12 godzin), dzień 5 |
| **Badanie AJP01** | |
| Leczenie indukcyjne | CP 1.2 g/m2pc. iv. (3 godziny), dzień 1; daunorubicyna 60 mg/m2pc. iv. (1 godzina), dni 1-3; winkrystyna 1.3 mg/m2pc. iv., dni 1, 8, 15, 21; prednizolon 60 mg/m2 pc./doba doustnie |
| Konsolidacja leczenia | Naprzemienna chemioterapia: duże dawki chemioterapii z MTX 1 g/m2pc. iv. (24 godziny), dzień 1 i Ara-C 2 g/m2 pc. iv. (q 12 godzin), dni 2-3, dla 4 cyklów |
| Podtrzymywanie remisji | VCR 1.3 g/m2pc. iv., dzień 1; prednizolon 60 mg/m2pc. doustnie, dni 1-5 |
| **Badanie AUS01** | |
| Leczenie indukcyjno-konsolidacyjne | Schemat Hyper-CVAD regimen: CP 300 mg/m2 pc. iv. (3 godziny, q 12 godziny), dzień 1-3; winkrystyna 2 mg iv., dni 4, 11; doksorubicyna 50 mg/m2 pc. iv. (24 godziny), dzień 4; DEX 40 mg/doba w dniach 1-4 i 11-14, naprzemiennie z MTX 1 g/m2 pc. iv. (24 godziny), dzień 1, Ara-C 1 g/m2 pc. iv. (2 godziny, q 12 godziny), dni 2-3 (ogólem 8 kursów leczenia) |
| Podtrzymywanie remisji | VCR 2 mg iv. co miesiąc przez 13 miesięcy; prednizolon 200 mg doustnie, 5 dni w ciągu miesiąca przez 13 miesięcy |
| Wszystkie schematy leczenia zawierają stosowanie steroidów jako profilaktykę dla ośrodkowego układu nerwowego. | |
| Ara-C: arabinozyd cytozyny; CP: cyklofosfamid; DEX: deksametazon; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopuryna; VM26: tenipozyd; VCR: winkrystyna; IDA: idarubicyna; iv.: dożylnie | |

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| Konsolidacja blok 1  (3 tygodnie) | VP‑16 (100 mg/m2 pc./dobę, iv.): dni 1‑5  Ifosfamid (1,8 g/m2 pc./dobę, iv.): dni 1‑5  MESNA (360 mg/m2 pc./dawka co 3 godz., x 8 dawek/dobę, iv.): dni 1‑5  G‑CSF (5 μg/kg mc., sc.): dni 6‑15 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru  IT Metotreksat (dostosowany do wieku): TYLKO dzień 1  Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 8, 15 |
| Konsolidacja blok 2  (3 tygodnie) | Metotreksat (5 g/m2 pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dzień 1  Leukoworyna (75 mg/m2 pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m2 pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek) iii: Dni 2 i 3  Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 1  ARA‑C (3 g/m2 pc./dawkę co 12 godz. x 4, iv.): dni 2 i 3  G‑CSF (5 μg/kg mc., sc.): dni 4-13 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru |
| Reindukcja blok 1  (3 tygodnie) | VCR (1,5 mg/m2 pc./dobę, iv.): dni 1, 8 i 15  DAUN (45 mg/m2pc./dobę w bolusie, iv.): dni 1 i 2  CPM (250 mg/m2 pc./dawkę co 12 godz. x 4 dawki, iv.): dni 3 i 4  PEG‑ASP (2500 j.m./m2 pc., im.): dzień 4  G‑CSF (5 μg/kg mc., sc.): dni 5‑14 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru  Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 15  DEX (6 mg/m2 pc./dobę, po.): dni 1‑7 i 15‑21 |
| Intensyfikacja blok 1  (9 tygodni) | Metotreksat (5 g/m2 pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dni 1 i 15  Leukoworyna (75 mg/m2 pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m2 pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek) iii: Dni 2, 3, 16 i 17  Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 22  VP‑16 (100 mg/m2 pc./dobę, iv.): dni 22‑26  CPM (300 mg/m2 pc./dobę, iv.): dni 22‑26  MESNA (150 mg/m2 pc./dobę, iv.): dni 22‑26  G‑CSF (5 μg/kg mc., sc.): dni 27-36 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru  ARA‑C (3 g/m2 pc., co 12 godz., iv.): dni 43, 44  L‑ASP (6000 j.m./m2 pc., im.): dzień 44 |
| Reindukcja blok 2  (3 tygodnie) | VCR (1,5 mg/m2 pc./dobę, iv.): dni 1, 8 i 15  DAUN (45 mg/m2 pc./dobę w bolusie, iv.): dni 1 i 2  CPM (250 mg/m2 pc./dawkę co 12 godz. x 4 dawki, iv): Dni 3 i 4  PEG‑ASP (2500 j.m./m2 pc., im.): dzień 4  G‑CSF (5 μg/kg mc., sc.): dni 5-14 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru  Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 15  DEX (6 mg/m2 pc./dobę, po.): dni 1‑7 i 15‑21 |
| Intensyfikacja blok 2  (9 tygodni) | Metotreksat (5 g/m2 pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dni 1 i 15  Leukoworyna (75 mg/m2 pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m2 pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek) iii: dni 2, 3, 16 i 17  Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 22  VP‑16 (100 mg/m2 pc./dobę, iv.): dni 22‑26  CPM (300 mg/m2 pc./dobę, iv.): dni 22‑26  MESNA (150 mg/m2 pc./dobę, iv.): dni 22‑26  G‑CSF (5 μg/kg mc., sc.): dni 27‑36 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru  ARA‑C (3 g/m2 pc., co 12 godz., iv.): dni 43, 44  L‑ASP (6000 j.m./m2 pc., im.): dzień 44 |
| Leczenie podtrzymujące  (cykle 8‑tygodniowe)  Cykle 1–4 | Metotreksat (5 g/m2 pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dzień 1  Leukoworyna (75 mg/m2 pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m2 pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek) iii: dni 2 i 3  Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1, 29  VCR (1,5 mg/m2 pc., iv.): dni 1, 29  DEX (6 mg/m2 pc./dobę po.): dni 1‑5; 29‑33  6‑MP (75 mg/m2 pc./dobę, po.): dni 8-28  Metotreksat (20 mg/m2 pc./tydzień, po.): dni 8, 15, 22  VP‑16 (100 mg/m2 pc., iv.): dni 29‑33  CPM (300 mg/m2 pc., iv.): dni 29‑33  MESNA IV dni 29‑33  G‑CSF (5 μg/kg mc., sc.): dni 34‑43 |
| 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/m2 pc./dobę, iv.): dni 1, 29  DEX (6 mg/m2 pc./dobę, po.): days 1‑5; 29‑33  6‑MP (75 mg/m2/day, po.): dni 11‑56 (wstrzymanie 6‑MP podczas 6‑10 dni napromieniania czaszki, poczynając od dnia 1 Cyklu 5. Rozpoczęcie podawania 6‑MP 1‑szego dnia po zakończeniu naświetlania głowy.)  Metotreksat (20 mg/m2 pc./tydzień, po.): dni 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |
| Leczenie podtrzymujące  (cykle 8‑tygodniowe)  Cykle 6‑12 | VCR (1,5 mg/m2 pc./dobę, iv.): dni 1, 29  DEX (6 mg/m2 pc./dobę, po.): dni 1‑5; 29‑33  6‑MP (75 mg/m2 pc./dobę, po.): dni 1‑56  Metotreksat (20 mg/m2 pc./tydzień, po.): dni 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |

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

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

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

Badania kliniczne w MDS/MPD

Doświadczenie z zastosowaniem imatynibu w tym wskazaniu jest bardzo ograniczone i opiera się na wskaźnikach odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej. Brak badań klinicznych wykazujących korzyść kliniczną lub wydłużone przeżycie. Przeprowadzono jedno otwarte wieloośrodkowe badanie fazy II (badanie B2225) testujące imatynib w różnorodnych populacjach pacjentów cierpiących na zagrażające życiu choroby związane z kinazą białkowo-tyrozynową Abl, Kit lub PDGFR. W badaniu tym uczestniczyło 7 pacjentów z MDS/MPD leczonych imatynibem w dawce 400 mg na dobę.

U 3 pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR), a u 1 pacjenta – odpowiedź częściowa (PHR). W momencie pierwszej analizy u trzech z czterech pacjentów, u których wykryto rearanżacje genu PDGFR wystąpiła odpowiedź hematologiczna (2 CHR i 1 PHR). Wiek tych pacjentów wahał się od 20 do 72 lat.

Prowadzono obserwacyjny rejestr (badanie L2401) w celu zgromadzenia danych o długotrwałym bezpieczeństwie stosowania i skuteczności produktu u pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi z rearanżacją PDGFR-β, leczonych 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 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 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 mg do 800 mg na dobę. Anomalie cytogenetyczne oceniano u 117 ze wszystkich 176 pacjentów. U 61 z tych 117 pacjentów zidentyfikowano kinazę fuzyjną FIP1L1-PDGFRα. W trzech innych publikacjach opisano dodatkowo czterech pacjentów z HES i dodatnim wynikiem na obecność kinazy fuzyjnej FIP1L1-PDGFRα. U wszystkich 65 pacjentów z obecnością kinazy fuzyjnej FIP1L1-PDGFRα 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/śródpiersia, 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/m2 pc. na dobę lub w dawkach wynoszących od 200 do 400 mg na dobę. U wszystkich pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną, całkowitą odpowiedź cytogenetyczną i (lub) całkowitą odpowiedź molekularną.

Badania kliniczne w DFSP

Przeprowadzono jedno otwarte, 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 właczenia do badania zostali uznani jako niekwalifikujący 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 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/m2 pc. na dobę. U wszystkich pacjentów uzyskano częściową i (lub) całkowitą odpowiedź.

**5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka imatynibu

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

Wchłanianie

Średnia bezwzględna dostępność biologiczna 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 Cmax i wydłużenie tmax 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 Ki 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 (Ki = 34,7 μmol/l) hamuje metabolizm paklitakselu. Ta wartość Ki 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 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 niezmienionej (5% z moczem, 20% z kałem), pozostałą część stanowią metabolity.

Właściwości farmakokinetyczne w osoczu

Po doustnym podaniu leku zdrowym ochotnikom, okres półtrwania (t½) wynosił około 18 godzin, co wskazywałoby, że podawanie leku raz na dobę jest właściwe. Po podaniu doustnym imatynibu obserwowano liniowy proporcjonalny do dawki wzrost średnich wartości AUC zgodnie ze wzrastającymi dawkami leku w zakresie od 25 mg do 1 000 mg. Nie odnotowano zmian farmakokinetyki imatynibu po wielokrotnym podawaniu, a kumulacja leku w organizmie była 1,5‑2,5‑krotnie większa w stanie równowagi, kiedy lek podawano raz na dobę.

Farmakokinetyka populacyjna

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

Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży

Tak jak u dorosłych pacjentów, imatynib był szybko wchłaniany po podaniu doustnym dzieciom i młodzieży biorącym udział zarówno w badaniu I jak i II fazy. Dawki w zakresie od 260 do 340 mg/m2 pc. na dobę 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. na dobę 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 wydalane przez nerki.Pacjenci z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek wykazują większy całkowity wpływ leku zawatrtego w osoczu na organizm niż pacjenci z prawidłową czynnością nerek. Jest to zwiększenie średnio 1,5- do 2‑krotnego, 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 ≥ 6 mg/kg mc. 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 Amesa), 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 Amesa. 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 mc. 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 mc. Nieznaczne do umiarkowanego zmniejszenie spermatogenezy obserwowano u psów po podaniu dawek doustnych ≥ 30 mg/kg mc. 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 mc. u samic szczurów stwierdzono istotne zwiększenie poimplantacyjnych utrat płodów i zmniejszenie liczby żywych płodów. Nie stwierdzono takiego działania po podaniu dawek ≤ 20 mg/kg mc.

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 osiągających stadium odwiedzenia napletka była nieznacznie zmniejszona. Płodność w pokoleniu F1 nie była zmieniona, ale zwiększyła się liczba resorpcji i zmniejszyła liczba żywych płodów po podaniu dawki 45 mg/kg mc. na dobę. Dawka NOEL (brak działań) 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 mc, 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 mc.

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/m2 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/m2 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 mg/m2 pc. na dobę. Dawka NOEL (dawka, po której nie ma objawów działań niepożądanych) 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 mg/m2 pc. na dobę. Dawka, po której nie ma objawów działań niepożądanych (NOEL) wynosiła 30 mg/kg mc. na dobę.

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

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

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

**6. DANE FARMACEUTYCZNE**

**6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Imatinib Actavis 50 mg kapsułki twarde

*Zawartość kapsułki*

Celuloza mikrokrystaliczna

Kopowidon

Krospowidon

Sodu stearylofumaran

Krzemionka koloidalna, hydrofobowa

Krzemionka koloidalna, bezwodna

*Otoczka kapsułki*

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

*Tusz*

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E172)

Glikol propylenowy

Roztwór amoniaku

Potasu wodorotlenek

Imatinib Actavis 100 mg kapsułki twarde

*Zawartość kapsułki*

Celuloza mikrokrystaliczna

Kopowidon

Krospowidon

Sodu stearylofumaran

Krzemionka koloidalna, hydrofobowa

Krzemionka koloidalna, bezwodna

*Otoczka kapsułki*

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

*Tusz*

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E172)

Glikol propylenowy

Roztwór amoniaku

Potasu wodorotlenek

Imatinib Actavis 400 mg kapsułki twarde

*Zawartość kapsułki*

Celuloza mikrokrystaliczna

Kopowidon

Krospowidon

Sodu stearylofumaran

Krzemionka koloidalna, hydrofobowa

Krzemionka koloidalna, bezwodna

*Otoczka kapsułki*

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Żelaza tlenek czarny (E172)

*Tusz*

Szelak szkliwiony 45%

Żelaza tlenek czarny (E172)

Glikol propylenowy

Amonu wodorotlenek 28%

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

**6.3 Okres ważności**

2 lata

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Imatinib Actavis 50 mg kapsułki twarde

Blistry PVC/aluminium/Aclar. Jeden blister zawiera 10 kapsułek.

Opakowanie zawiera 30 lub 90 kapsułek.

Imatinib Actavis 100 mg kapsułki twarde

Blistry PVC/aluminium/Aclar. Jeden blister zawiera 8 lub 10 kapsułek.

Opakowanie zawiera 24, 48, 60, 96, 120 lub 180 kapsułek.

Imatinib Actavis 400 mg kapsułki twarde

Blistry Aluminium/PVC/PVDC. Jeden blister zawiera 10 kapsułek.

Opakowanie zawiera 10, 30, 60 lub 90 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Postępowanie z otwartymi kapsułkami w przypadku kobiet w wieku rozrodczym

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.

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

IS-220 Hafnarfjörður

Islandia

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

Imatinib Actavis 50 mg kapsułki twarde

EU/1/13/825/001

EU/1/13/825/002

Imatinib Actavis 100 mg kapsułki twarde

EU/1/13/825/003

EU/1/13/825/004

EU/1/13/825/005

EU/1/13/825/006

EU/1/13/825/007

EU/1/13/825/019

Imatinib Actavis 400 mg kapsułki twarde

EU/1/13/825/020

EU/1/13/825/021

EU/1/13/825/022

EU/1/13/825/023

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 kwietnia 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

1. **NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imatinib Actavis 100 mg tabletki powlekane

Imatinib Actavis 400 mg tabletki powlekane

**2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Imatinib Actavis 100 mg tabletki powlekane

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

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu:*

Każda tabletka powlekana zawiera 0,19 mg lecytyny (soja) (E322).

Imatinib Actavis 400 mg tabletki powlekane

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

*Substancja pomocnicza o znanym działaniu:*

Każda tabletka powlekana zawiera 0,75 mg lecytyny (soja) (E322).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

**3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana (tabletka).

Imatinib Actavis 100 mg tabletki powlekane

Okragła tabletka powlekana, o średnicy 9,2 mm, obustronnie wypukła, ciemnożółta do brązowawej, z wytłoczonym logo firmy po jednej stronie i „36” z nacięciem po drugiej stronie.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Imatinib Actavis 400 mg tabletki powlekane

Owalna tabletka powlekana, wymiary 18,6 mm x 6,6 mm, obustronnie wypukła, ciemnożółta do brązowawej, z wytłoczonym logo firmy po jednej stronie i „37” z nacięciem po drugiej stronie.

Linia podziału na tabletce nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.

**4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

**4.1 Wskazania do stosowania**

Imatinib Actavis 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 rearanżacją genu receptora płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor receptor - PDGFR).
* dorosłych pacjentów z zaawansowanym zespołem hipereozynofilowym (ang. Hypereosinophilic Syndrome - HES) i (lub) przewlekłą białaczką eozynofilową (ang. Chronic Eosinophilic Leukemia - CEL) z rearanżacją FIP1L1-PDGFRα.

Nie oceniano wpływu imatynibu na wynik transplantacji szpiku.

Imatinib Actavis jest wskazany w

* 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 nieoperacyjnymi i (lub) z przerzutami DFSP. Doświadczenie ze stosowaniem imatynibu u pacjentów z MDS/MPD związanymi z rearanżacją genu PDGFR jest bardzo ograniczone (patrz punkt 5.1). 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.

Dawkowanie

*Dawkowanie w CML u pacjentów dorosłych*

Zalecane dawkowanie imatynibu wynosi 600 mg na dobę u pacjentów dorosłych w przebiegu przełomu blastycznego. Przełom blastyczny jest definiowany jako stan, w którym liczba blastów we krwi lub szpiku jest ≥ 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 niespowodowane 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 (mg/m2 pc.). U dzieci w fazie przewlekłej CML i fazach zaawansowanych CML zaleca się dawkę 340 mg/m2 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 niespowodowane białaczką, można rozważyć zwiększenie dawki z 340 mg/m2 pc do 570 mg/m2 pc. na dobę (nie należy stosować całkowitej dawki większej niż 800 mg) w następujących przypadkach: postęp choroby (na każdym jej etapie); brak zadowalającej odpowiedzi hematologicznej, po co najmniej 3 miesiącach leczenia; brak odpowiedzi cytogenetycznej po 12 miesiącach leczenia lub utrata osiągniętej uprzednio odpowiedzi hematologicznej i (lub) cytogenetycznej. Po zwiększeniu dawki należy uważnie obserwować pacjentów, ponieważ jej zwiększenie może spowodować nasilenie występowania działań niepożądanych.

*Dawkowanie w Ph+ ALL u dorosłych pacjentów*

Zalecana dawka imatynibu 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 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 i młodzieży*

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

*Dawkowanie w MDS/MPD*

Zalecana dawka imatynibu to 400 mg na 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 imatynibu 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 lek, jeśli badania wykażą niewystarczającą odpowiedź na leczenie.

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

*Dawkowanie w DFSP*

U dorosłych pacjentów z DFSP zalecana dawka imatynibu 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 zdarzenia niepożądanego, można wznowić właściwe leczenie.

Jeśli stężenie bilirubiny przekroczy 3‑krotnie górną granicę normy lub aktywność aminotransferaz wątrobowych przekroczy 5‑krotnie górną granicę normy należy zaprzestać podawania imatynibu do czasu, gdy stężenie bilirubiny będzie mniejsze niż 1,5‑krotna wartość górnej granicy normy, a aktywność aminotransferaz będzie mniejsza niż 2,5‑krotna wartość górnej granicy normy. Leczenie imatynibem można kontynuować stosując zmniejszone dawki dobowe. U dorosłych dawkę należy zmniejszyć z 400 mg do 300 mg lub z 600 mg do 400 mg, lub z 800 mg do 600 mg, a u dzieci z 340 mg/m2 pc. do 260 mg/m2 pc. na dobę.

*Hematologiczne działania niepożądane*

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

Dostosowanie dawki u pacjentów z neutropenią i trombocytopenią:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| HEL/CEL (dawka początkowa 100 mg) | ANC < 1,0 x 109/l i (lub) płytki krwi < 50 x 109/l | 1. Przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 109/l i płytki krwi ≥ 75 x 109/l.  2. Ponownie rozpocząć leczenie imatynibem w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego). |
| MDS/MPD (dawka początkowa 400 mg)  HES/CEL (po dawce 400 mg) | ANC < 1,0 x 109/l i (lub) płytki krwi < 50 x 109/l | 1. Przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 109/l i płytki krwi ≥ 75 x 109/l.  2. Ponownie rozpocząć leczenie imatynibem w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego).  3. W przypadku ponownego zmniejszenia ANC < 1,0 x 109/l i (lub) płytek krwi < 50 x 109/l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania imatynibu w dawce zmniejszonej do 300 mg. |
| CML w fazie przewlekłej u dzieci i młodzieży (po dawce 340 mg/m2 pc.) | ANC < 1,0 x 109/l i (lub) płytki krwi < 50 x 109/l | 1. Przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 109/l i płytki krwi ≥ 75 x 109/l.  2. Ponownie rozpocząć leczenie imatynibem w dawce stosowanej uprzednio (tj. przed wystąpieniem ciężkiego działania niepożądanego).  3. W przypadku ponownego zmniejszenia ANC < 1,0 x 109/l i (lub) płytek krwi < 50 x 109/l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania imatynibu w dawce zmniejszonej do 260 mg/m2 pc. |
| CML w fazie przełomu blastycznego i Ph+ ALL (dawka początkowa 600 mg) | a ANC < 0,5 x 109/l i (lub) płytki krwi < 10 x 109/l | 1. Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest spowodowany białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja).  2. Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę imatynibu do 400 mg.  3. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dawkę należy zmniejszyć do 300 mg.  4. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 4 tygodni i nadal nie jest spowodowany białaczką, należy przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1 x 109/l i płytki krwi ≥ 20 x 109/l, następnie należy ponownie podjąć leczenie podając dawkę 300 mg. |
| CML w fazie akceleracji i przełomu blastycznego u dzieci i młodzieży (dawka początkowa 340 mg/m2 pc.) | a ANC < 0,5 x 109/l i (lub) płytki krwi < 10 x 109/l | 1. Sprawdzić, czy niedobór krwinek jest spowodowany białaczką (aspiracja szpiku lub biopsja).  2. Jeśli niedobór krwinek nie ma związku z białaczką, należy zmniejszyć dawkę imatynibu do 260 mg/m2 pc.  3. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 2 tygodni, dawkę należy zmniejszyć do 200 mg/m2 pc.  4. Jeśli niedobór krwinek utrzymuje się przez okres 4 tygodni i nadal nie jest spowodowany białaczką, należy przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1 x 109/l i płytki krwi ≥ 20 x 109/l, następnie należy ponownie podjąć leczenie podając dawkę 200 mg/m2 pc. |
| DFSP (po dawce 800 mg) | ANC < 1,0 x 109/l i (lub) płytki krwi < 50 x 109/l | 1. Przerwać leczenie imatynibem do czasu, gdy ANC ≥ 1,5 x 109/l i płytki krwi ≥ 75 x 109/l.  2. Ponownie rozpocząć leczenie imatynibem w dawce 600 mg.  3. W przypadku ponownego zmniejszenia ANC < 1,0 x 109/l i (lub) płytek krwi < 50 x 109/l, powtórzyć postępowanie podane w punkcie 1, a następnie wrócić do podawania imatynibu w dawce zmniejszonej do 400 mg. |
| ANC (ang. Absolute Neutrophil Count) = bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych  a występujące, po co najmniej 1 miesiącu leczenia | | |

Szczególne populacje pacjentów

*Stosowanie u dzieci i młodzieży:* Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania u dzieci i młodzieży 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 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 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  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 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).

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

Sposób podawania

Dla dawek 400 mg i większych (patrz zalecane dawkowanie powyżej) jest dostępna (niepodzielna) tabletka 400 mg.

Dla dawek innych niż 400 mg i 800 mg (patrz zalecane dawkowanie powyżej) jest dostępna podzielna tabletka 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 niegazowanej wody lub soku jabłkowego. Potrzebną ilość tabletek należy umieścić w odpowiedniej ilości napoju (w około 50 ml dla tabletki 100 mg i w około 200 ml dla tabletki 400 mg) i mieszać łyżeczką. Zawiesina powinna być podana natychmiast po całkowitym rozpadzie tabletki (tabletek).

**4.3 Przeciwwskazania**

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

Nadwrażliwość na soję lub orzeszki ziemne.

**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 *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 wydalane 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 punkty 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 i w razie konieczności należy zastosować odpowiednie leczenie wspomagające oraz 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 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 (HES) z utajonym naciekaniem komórek zespołu hipereozynofilowego w obrębie mięśnia sercowego, występowanie pojedynczych przypadków wstrząsu kardiogennego/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 mc.) 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 leku 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 imatynibem.

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 Actavis. 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 Actavis, 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).

Fototoksyczność

Należy unikać bezpośredniej ekspozycji lub zminimalizować bezpośrednią ekspozycję na światło słoneczne ze względu na ryzyko wystąpienia fototoksyczności związanej z leczeniem imatynibem. Pacjenci powinni zostać poinformowani o konieczności stosowania środków zapobiegawczych takich jak odzież ochronna oraz preparaty z filtrem o wysokim wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej (SPF).

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 produktu leczniczego Imatinib Actavis (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjenta otrzymującego Imatinib Actavis 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 produktem Imatinib Actavis nie należy wznawiać.

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

Substancje pomocnicze

*Lecytyna (soja)*

Ten produkt leczniczy zawiera lecytynę (soję). Nie stosować u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na orzeszki ziemne albo soję.

*Sód*

Lek zawiera mnie niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

**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, itrakonazol, 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 Cmax 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) 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 Cmax i AUC(0-∞) 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 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 Cmax 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 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 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 Cmax 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 Ki 58,5 mikromola/l. Tego zjawiska nie obserwowano *in vivo* po podaniu imatynibu 400 mg oraz paracetamolu w dawce 1 000 mg. Większe dawki imatynibu i paracetamolu nie były badane.

Należy zachować ostrożność stosując jednocześnie duże dawki imanitybu 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 kliniczne doświadczenia w jednoczesnym stosowaniu imatynib 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 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 i przez co najmniej 15 dni po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Imatinib Actavis.

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 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 produkt 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 (około 10% dawki leczniczej). Jednakże, ponieważ skutki narażenia niemowlęcia na małe dawki imatynibu są nieznane, kobiety nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia i przez co najmniej 15 dni po zakończeniu leczenia produktem leczniczym Imatinib Actavis.

Płodność

W badaniach nieklinicznych wykazano brak wpływu na płodność samców i samic szczura, aczkolwiek obserwowano wpływ na parametry reprodukcyjne (patrz punkt 5.3). Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów otrzymujących imatynib, dotyczących wpływu na płodność i gametogenezę. Pacjenci niepokojący się o płodność w związku z leczeniem imatynibem, powinni skonsultować się z lekarzem.

**4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania 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 obsługiwania maszyn.

**4.8 Działania niepożądane**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

W badaniach klinicznych z przewlekłą białaczką szpikową (CML) przerwanie 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 objawy 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 (≥ 10%) działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku w obu wskazaniach należały: nudności o niewielkim nasileniu, wymioty, biegunka, bóle brzucha, zmęczenie, bóle mięśni, kurcze mięśni i wysypka. We wszystkich badaniach często obserwowano powierzchowne obrzęki opisywane głównie jako obrzęki wokół oczu i obrzęki kończyn dolnych. Jednakże rzadko były one ciężkie i ustępowały po podaniu diuretyków, innych środków wspomagających lub po zmniejszeniu dawki imatynibu.

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

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

Objawy niepożądane

Poniżej podano wykaz objawów niepożądanych, które występowały częściej niż w pojedynczych przypadkach i przedstawiono je wg klasyfikacji układów narządowych i częstości występowania.Częstość występowania zdefiniowano zgodnie z następującą konwencją: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000, do <1/100), rzadko (≥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 Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych**

|  |  |
| --- | --- |
| **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze** | |
| *Niezbyt często* | Zakażenia wirusem *Herpes zoster, Herpes simplex*, zapalenie nosogardła, zapalenie płuc1, zapalenie zatok, zapalenie tkanki łącznej, zapalenia górnych dróg oddechowych, grypa, zapalenia układu moczowego, zapalenie żołądka i  jelit, posocznica |
| *Rzadko* | Zakażenia grzybicze |
| *Częstość nieznana* | Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B\* |
| **Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)** | |
| *Rzadko* | Zespół rozpadu guza |
| *Częstość nieznana* | Krwawienie z guza/martwica guza\* |
| **Zaburzenia układu immunologicznego** | |
| *Częstość nieznana* | Wstrząs anafilaktyczny\* |
| **Zaburzenia krwi i układu chłonnego** | |
| *Bardzo często* | Neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość |
| *Często* | Pancytopenia, neutropenia z gorączką |
| *Niezbyt często* | Trombocytoza, limfopenia, zahamowanie czynności szpiku kostnego, eozynofilia, powiększenie węzłów chłonnych |
| *Rzadko* | Niedokrwistość hemolityczna, mikroangiopatia zakrzepowa |
| **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania** | |
| *Często* | Jadłowstręt |
| *Niezbyt często* | Hipokaliemia, zwiększony apetyt, hipofosfatemia, zmniejszony apetyt, odwodnienie, dna, hiperurikemia, hiperkalcemia, hiperglikemia, hiponatremia |
| *Rzadko* | Hiperkaliemia, hipomagnezemia |
| **Zaburzenia psychiczne** | |
| *Często* | Bezsenność |
| *Niezbyt często* | Depresja, osłabienie popędu płciowego, lęk |
| *Rzadko* | Stan splątania |
| **Zaburzenia układu nerwowego** | |
| *Bardzo często* | Ból głowy2 |
| *Często* | Zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku, niedoczulica |
| *Niezbyt często* | Migrena, senność, omdlenia, neuropatia obwodowa, zaburzenia pamięci, rwa kulszowa, zespół niespokojnych nóg, drżenie, krwotok mózgowy |
| *Rzadko* | Zwiększenie ciśnienia śródczaszkowego, drgawki, zapalenie nerwu wzrokowego |
| *Częstość nieznana* | Obrzęk mózgu\* |
| **Zaburzenia oka** | |
| *Często* | Obrzęk powiek, nasilone łzawienie, krwotok spojówkowy, zapalenie spojówek, suchość oka, nieostre widzenie |
| *Niezbyt często* | Podrażnienie oka, ból oka, obrzęk oczodołu, krwotok twardówkowy, krwotok z siatkówki, zapalenie powiek, obrzęk plamki |
| *Rzadko* | Zaćma, jaskra, tarcza zastoinowa |
| *Częstość nieznana* | Krwotok do ciała szklistego\* |
| **Zaburzenia ucha i błędnika** | |
| *Niezbyt często* | Zawroty głowy, szum uszny, utrata słuchu |
| **Zaburzenia serca** | |
| *Niezbyt często* | Kołatania, częstoskurcz, zastoinowa niewydolność serca3, obrzęk płuc |
| *Rzadko* | Niemiarowość, migotanie przedsionków, zatrzymanie serca, zawał mięśnia sercowego, dławica piersiowa, wysięk osierdziowy |
| *Częstość nieznana* | Zapalenie osierdzia\*, tamponada serca\* |
| **Zaburzenia naczyniowe**4 | |
| *Często* | Zaczerwienie twarzy, krwotok |
| *Niezbyt często* | Nadciśnienie, krwiak, krwiak podtwardówkowy, zimne palce nóg i rąk, niedociśnienie, zespół Raynauda |
| *Częstość nieznana* | Zakrzepica/zator\* |
| **Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia** | |
| *Często* | Duszności, krwawienie z nosa, kaszel |
| *Niezbyt często* | Wysięk opłucnowy5, ból gardła i krtani, zapalenie gardła |
| *Rzadko* | Ból związany z zapaleniem opłucnej, zwłóknienie płuc, nadciśnienie płucne, krwotok płucny |
| *Częstość nieznana* | Ostra niewydolność oddechowa11\*, choroba śródmiąższowa płuc\* |
| **Zaburzenia żołądka i jelit** | |
| *Bardzo często* | Nudności, biegunka, wymioty, niestrawność, ból brzucha6 |
| *Często* | Wzdęcia, rozdęcie brzucha, refluks żołądkowo‑przełykowy, zaparcie, suchość jamy ustnej, zapalenie żołądka |
| *Niezbyt często* | Zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej, krwotok z przewodu pokarmowego7, odbijanie się, smołowate stolce, zapalenie przełyku, wodobrzusze, wrzód żołądka, krwawe wymioty, zapalenie warg, dysfagia, zapalenie trzustki |
| *Rzadko* | Zapalenie okrężnicy, niedrożność jelita, stan zapalny jelita grubego |
| *Częstość nieznana* | Niedrożność jelit\*, perforacja przewodu pokarmowego\*, zapalenie uchyłka\*, poszerzenie naczyń okolicy przedodźwiernikowej żołądka - tzw. żołądek arbuzowaty (GAVE)\* |
| **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych** | |
| *Często* | Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych |
| *Niezbyt często* | Hiperbilirubinemia, zapalenie wątroby, żółtaczka |
| *Rzadko* | Niewydolność wątroby8, martwica wątroby |
| **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej** | |
| *Bardzo często* | Obrzęk okołooczodołowy, zapalenie skóry/wypryski/wysypka |
| *Często* | Świąd, obrzęk twarzy, sucha skóra, rumień, łysienie, poty nocne, reakcja nadwrażliwości na światło |
| *Niezbyt często* | Wysypka krostkowa, siniaki, nasilone pocenie, pokrzywka, wylew krwawy podskórny, wzmożona tendencja do występowania siniaków, skąpe owłosienie, odbarwienie skóry, złuszczające zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zapalenie mieszków włosowych, wybroczyny, łuszczyca, plamica, nadmierna pigmentacja skóry, wysypki pęcherzowe |
| *Rzadko* | Ostra dermatoza z gorączką i neutrofilią (zespół Sweeta), przebarwienia paznokci, obrzęk naczynioruchowy, wysypka pęcherzykowa, rumień wielopostaciowy, leukoklastyczne zapalenie naczyń, zespół Stevensa-Johnsona, ostra uogólniona osutka krostkowa (ang. AGEP‑acute generalised exanthematous pustulosis) |
| *Częstość nieznana* | Zespół ręka-stopa\*, rogowacenie liszajowate\*, liszaj płaski\*, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka\*, osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS)\*, pseudoporfiria\* |
| **Zaburzenia mięśniowo‑szkieletowe i tkanki łącznej** | |
| *Bardzo często* | Skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w tym bóle mięśni9, bóle stawów i bóle kości10 |
| *Często* | Obrzęk stawów |
| *Niezbyt często* | Sztywność stawów i mięśni |
| *Rzadko* | Osłabienie mięśni, zapalenie stawów, rabdomioliza/miopatia |
| *Częstość nieznana* | Martwica jałowa/martwica stawu biodrowego\*, opóźnienie wzrostu u dzieci\* |
| **Zaburzenia nerek i dróg moczowych** | |
| *Niezbyt często* | Ból nerki, krwiomocz, ostra niewydolność nerek, częste oddawanie moczu |
| *Częstość nieznana* | Przewlekła niewydolność nerek |
| **Zaburzenia układu rozrodczego i piersi** | |
| *Niezbyt często* | Ginekomastia, zaburzenia erekcji, krwotok miesiączkowy, nieregularna menstruacja, zaburzenia seksualne, ból brodawek sutkowych, powiększenie piersi, obrzęk moszny |
| *Rzadko* | Krwotoczne ciałko żółte/krwotoczna torbiel jajnika |
| **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania** | |
| *Bardzo często* | Zatrzymanie płynów i obrzęk, uczucie zmęczenia |
| *Często* | Osłabienie, gorączka, obrzęk tkanki podskórnej, dreszcze, zesztywnienie mięśni |
| *Niezbyt często* | Ból klatki piersiowej, złe samopoczucie |
| **Badania diagnostyczne** | |
| *Bardzo często* | Zwiększenie masy ciała |
| *Często* | Zmniejszenie masy ciała |
| *Niezbyt często* | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej we krwi |
| *Rzadko* | Zwiększenie aktywności amylazy we krwi |

\* Wymienione działania niepożądane były zgłaszane w związku ze stosowaniem imatynibu w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Należą do nich doniesienia spontaniczne, jak również poważne działania niepożądane zgłaszane podczas nadal trwających badań, programów rozszerzonego dostępu, badań farmakologii klinicznej i badań eksploracyjnych w niezarejestrowanych wskazaniach. Ponieważ działania te zgłaszano w populacji o nieokreślonej liczebności, oszacowanie ich częstości lub ustalenie związku przyczynowo-skutkowego z narażeniem na 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 Zaczerwienienia 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 Bóle mięśniowo-szkieletowe występujące podczas stosowania imatynibu lub po zaprzestaniu stosowania, które obserwowano po wprowadzeniu produktu do obrotu.

10 Bóle mięśniowo-szkieletowe i związane z nimi działania niepożądane występowały częściej u pacjentów z CML w porównaniu z pacjentami z GIST.

11 Przypadki zgonów były zgłaszane u pacjentów z chorobą zaawansowaną, silnymi zakażeniami, ciężką neutropenią i innymi poważnymi chorobami współistniejącymi.

11

*Odchylenia od normy w badaniach laboratoryjnych*

*Hematologia*

We wszystkich badaniach u pacjentów z CML obserwowano niedobór krwinek, a zwłaszcza częste występowanie neutropenii i małopłytkowości z sugestią, że zmiany te występują z większą częstością u pacjentów leczonych dużymi dawkami imatynibu ≥ 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 x 109/l) i trombocytopenii (liczba płytek krwi < 50 x 109/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 x 109/l) i trombocytopenię 4 stopnia (liczba płytek krwi < 10 x 109/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, ale w bardzo rzadkich przypadkach 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 i 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 sześciu tygodni leczenia a 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%) i 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 4 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 imatynibu były zgłaszane spontanicznie i opisywane w literaturze medycznej. W przypadku przedawkowania należy obserwować pacjenta i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. Na ogół zgłaszanym wynikiem w tych przypadkach było „polepszenie” lub „wyzdrowienie”. Przy różnych zakresach dawek, donoszono o następujących zdarzeniach:

Pacjenci dorośli

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

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

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

8 mg do 10 mg (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.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Imatynib jest inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej, który silnie hamuje kinazę tyrozynową Bcr‑Abl *in vitro*, w komórce i *in vivo.* Związek ten w takim samym stopniu wybiórczo hamuje proliferację i wywołuje apoptozę w komórkach linii Bcr-Abl dodatnich, jak w komórkach białaczkowych świeżo pobranych od pacjentów z CML z dodatnim chromosomem Philadelphia i od pacjentów 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 hamuje procesy komórkowe aktywowane przez PDGF. Istotna aktywacja receptora PDGF lub kinaz białkowo-tyrozynowych Abl w wyniku połączenia się różnych odpowiadajacych sobie białek lub istotne wytwarzanie PDGF są wpisane w patogenezę MDS/MPD, HES/CEL i DFSP. Imatynib hamuje przekazywanie sygnałów i proliferację komórek zależną od zaburzonej regulacji aktywności PDGFR i kinazy Abl.

Badania kliniczne w przewlekłej białaczce szpikowej

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

Przeprowadzono duże, międzynarodowe, otwarte badanie II fazy, bez grupy kontrolnej, z udziałem pacjentów z CML z dodatnim chromosomem Philadelphia (Ph+) w fazie przełomu blastycznego. Dodatkowo, w dwóch badaniach I fazy i jednym badaniu II fazy leczono dzieci.

W badaniu klinicznym 38% pacjentów było w wieku ≥ 60 lat, a 12% pacjentów było w wieku ≥ 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) (Tabela 2). 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  Mieloidalny  przełom  blastyczny  (n=260) |
|  | % pacjentów (CI95%) |
| Odpowiedź hematologiczna1 | 31% (25,2–36,8) |
| Całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR) | 8%  5% |
| Brak objawów białaczki (NEL) |
| Powrót do fazy przewlekłej (RTC) | 18% |
| Większa odpowiedź cytogenetyczna2 | 15% (11,2–20,4) |
| Całkowita  (Potwierdzona3) [95% CI] | 7%  (2%) [0,6–4,4] |
| Częściowa | 8% |
| **1Kryteria odpowiedzi hematologicznej (wszystkie odpowiedzi powinny być potwierdzone po ≥ 4 tygodniach):**  CHR (ang. Complete Haematological Response): w badaniu 0102 [ANC≥ 1,5 x 109/l, płytki krwi ≥ 100 x 109/l, brak blastów we krwi, blasty w szpiku kostnym < 5% i brak pozaszpikowych ognisk białaczki].  NEL (ang. No Evidence of Leukaemia): Kryteria jak w przypadku całkowitej CHR, ale ANC ≥ 1 x 109/l, płytki krwi ≥ 20 x 109/l.  RTC (ang. Return to Chronic Phase): < 15% blastów w szpiku kostnym i krwi obwodowej, < 30% blastów + promielocytów w szpiku kostnym i krwi obwodowej, < 20% granulocytów zasadochłonnych we krwi obwodowej, brak pozaszpikowych ognisk białaczki z wyjątkiem śledziony i wątroby.  **2Kryteria odpowiedzi cytogenetycznej:**  Większa odpowiedź cytogenetyczna zawiera połączone wskaźniki odpowiedzi całkowitej i częściowej: odpowiedź całkowita (0% metafaz Ph+), odpowiedź częściowa (1–35%).  3Całkowita odpowiedź cytogenetyczna potwierdzona drugim badaniem cytogenetycznym szpiku wykonanym co najmniej jeden miesiąc po badaniu wstępnym. | |

*Dzieci i młodzież:* 26 pacjentów w wieku < 18 lat z fazą przewlekłą CML (n=11) lub z CML w przełomie blastycznym lub z Ph+ ostrymi białaczkami (n=15) brało udział w badaniu I fazy dotyczącym ustalenia dawki. Pacjenci ci byli uprzednio bardzo intensywnie leczeni: 46% transplantacją szpiku (BMT), a 73% programami chemioterapii wielolekowej. Pacjenci byli leczeni imatynibem w dawce 260 mg/m2 pc. na dobę (n=5), 340 mg/m2 pc. na dobę (n=9), 440 mg/m2 pc. na dobę (n=7) i 570 mg/m2 pc. na dobę (n=5). Z 9 pacjentów w fazie przewlekłej CML i wykonanymi badaniami cytogenetycznymi, 4 pacjentów (44%) i 3 pacjentów (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, wieloośrodkowego, jednoramiennego badania II fazy. Pacjenci byli leczeni imatynibem w dawce 340 mg/m2 pc. na 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 imanitybu 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. diseaese-free survival – DFS) oraz całkowity czas przeżycia (ang. overall survival – OS) stale przekraczały 1 rok i były zwiększone w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (DFS p<0,001; OS p<0,0001) w dwóch badaniach (AJP01 i AUS01).

**Tabela 3 Chemioterapia stosowana w połączeniu z imatynibem**

|  |  |
| --- | --- |
| **Badanie ADE10** | |
| Faza wstępna | DEX 10 mg/m2 pc. doustnie, dni 1-5; CP 200 mg/m2 pc. iv., dni 3, 4, 5; MTX 12 mg dooponowo, dzień 1 |
| Indukcja remisji | DEX 10 mg/m2 pc. doustnie, dni 6-7, 13-16; VCR 1 mg iv., dni 7, 14; IDA 8 mg/m2pc. iv. (0.5 godziny), dni 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m2pc. iv.(1 godzina) dzień 1; Ara- C 60 mg/m2pc.iv., dni 22-25, 29-32 |
| Konsolidacja leczenia I, III, V | MTX 500 mg/m2pc. iv. (24 godziny), dni 1, 15; 6-MP 25 mg/m2pc. doustnie, dni 1-20 |
| Konsolidacja leczenia II, IV | Ara-C 75 mg/m2pc. iv. (1 godzina), dni 1-5; VM26 60 mg/m2pc. iv. (1 godzina), dni 1-5 |
| **Badanie AAU02** | |
| Leczenie indukcyjne  (*de novo* Ph+ ALL) | Daunorubicyna 30 mg/m2 pc. iv., dni 1-3, 15-16; VCR 2 mg całkowita dawka iv., dni 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m2 pc. iv., dni 1, 8; prednizon 60 mg/m2 pc. doustnie, dni 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m2 pc. 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 doooponowo, dni 1, 8, 15, 22 |
| Konsolidacja leczenia (*de novo* Ph+ ALL) | Ara-C 1 000 mg/m2pc./12 godzin iv.(3 godziny), dni 1-4; mitoksantron 10 mg/m2pc. iv. dni 3-5; MTX 15 mg dooponowo, dzień 1; metylprednizolon 40 mg dooponowo, dzień 1 |
| **Badanie ADE04** | |
| Faza wstępna | DEX 10 mg/m2pc. doustnie, dni 1-5; CP 200 mg/m2pc. iv., dni 3-5; MTX 15 mg dooponowo, dzień 1 |
| Leczenie indukcyjne I | DEX 10 mg/m2pc. doustnie, dni 1-5; VCR 2 mg iv., dni 6, 13, 20; daunorubicyna 45 mg/m2pc. iv., dni 6-7, 13-14 |
| Leczenie indukcyjne II | CP 1 g/m2pc. iv. (1 godzina), dni 26, 46; Ara-C 75 mg/m2pc. iv. (1 godzina), dni 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m2pc. doustnie, days 26-46 |
| Konsolidacja leczenia | DEX 10 mg/m2pc. doustnie, dni 1-5; windezyna 3 mg/m2pc. iv., dzień 1; MTX 1.5 g/m2pc. iv. (24 godziny), dzień 1; etopozyd 250 mg/m2pc. iv. (1 godzina) dni 4-5; Ara- C 2 x 2 g/m2pc. iv. (3 godziny, q 12 godzin), dzień 5 |
| **Badanie AJP01** | |
| Leczenie indukcyjne | CP 1.2 g/m2pc. iv. (3 godziny), dzień 1; daunorubicyna 60 mg/m2pc. iv. (1 godzina), dni 1-3; winkrystyna 1.3 mg/m2pc. iv., dni 1, 8, 15, 21; prednizolon 60 mg/m2 pc./doba doustnie |
| Konsolidacja leczenia | Naprzemienna chemioterapia: duże dawki chemioterapii z MTX 1 g/m2pc. iv. (24 godziny), dzień 1 i Ara-C 2 g/m2 pc. iv. (q 12 godzin), dni 2-3, dla 4 cyklów |
| Podtrzymywanie remisji | VCR 1.3 g/m2pc. iv., dzień 1; prednizolon 60 mg/m2pc. doustnie, dni 1-5 |
| **Badanie AUS01** | |
| Leczenie indukcyjno-konsolidacyjne | Schemat Hyper-CVAD regimen: CP 300 mg/m2 pc. iv. (3 godziny, q 12 godziny), dzień 1-3; winkrystyna 2 mg iv., dni 4, 11; doksorubicyna 50 mg/m2 pc. iv. (24 godziny), dzień 4; DEX 40 mg/doba w dniach 1-4 i 11-14, naprzemiennie z MTX 1 g/m2 pc. iv. (24 godziny), dzień 1, Ara-C 1 g/m2 pc. iv. (2 godziny, q 12 godziny), dni 2-3 (ogólem 8 kursów leczenia) |
| Podtrzymywanie remisji | VCR 2 mg iv. co miesiąc przez 13 miesięcy; prednizolon 200 mg doustnie, 5 dni w ciągu miesiąca przez 13 miesięcy |
| Wszystkie schematy leczenia zawierają stosowanie steroidów jako profilaktykę dla ośrodkowego układu nerwowego. | |
| Ara-C: arabinozyd cytozyny; CP: cyklofosfamid; DEX: deksametazon; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopuryna; VM26: tenipozyd; VCR: winkrystyna; IDA: idarubicyna; iv.: dożylnie | |

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

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

|  |  |
| --- | --- |
| Konsolidacja blok 1  (3 tygodnie) | VP‑16 (100 mg/m2 pc./dobę, iv.): dni 1‑5  Ifosfamid (1,8 g/m2 pc./dobę, iv.): dni 1‑5  MESNA (360 mg/m2 pc./dawka co 3 godz., x 8 dawek/dobę, iv.): dni 1‑5  G‑CSF (5 μg/kg mc., sc.): dni 6‑15 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru  IT Metotreksat (dostosowany do wieku): TYLKO dzień 1  Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 8, 15 |
| Konsolidacja blok 2  (3 tygodnie) | Metotreksat (5 g/m2 pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dzień 1  Leukoworyna (75 mg/m2 pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m2 pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek) iii: Dni 2 i 3  Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dzień 1  ARA‑C (3 g/m2 pc./dawkę co 12 godz. x 4, iv.): dni 2 i 3  G‑CSF (5 μg/kg mc., sc.): dni 4-13 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru |
| Reindukcja blok 1  (3 tygodnie) | VCR (1,5 mg/m2 pc./dobę, iv.): dni 1, 8 i 15  DAUN (45 mg/m2pc./dobę w bolusie, iv.): dni 1 i 2  CPM (250 mg/m2 pc./dawkę co 12 godz. x 4 dawki, iv.): dni 3 i 4  PEG‑ASP (2500 j.m./m2 pc., im.): dzień 4  G‑CSF (5 μg/kg mc., sc.): dni 5‑14 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru  Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 15  DEX (6 mg/m2 pc./dobę, po.): dni 1‑7 i 15‑21 |
| Intensyfikacja blok 1  (9 tygodni) | Metotreksat (5 g/m2 pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dni 1 i 15  Leukoworyna (75 mg/m2 pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m2 pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek) iii: Dni 2, 3, 16 i 17  Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 22  VP‑16 (100 mg/m2 pc./dobę, iv.): dni 22‑26  CPM (300 mg/m2 pc./dobę, iv.): dni 22‑26  MESNA (150 mg/m2 pc./dobę, iv.): dni 22‑26  G‑CSF (5 μg/kg mc., sc.): dni 27-36 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru  ARA‑C (3 g/m2 pc., co 12 godz., iv.): dni 43, 44  L‑ASP (6000 j.m./m2 pc., im.): dzień 44 |
| Reindukcja blok 2  (3 tygodnie) | VCR (1,5 mg/m2 pc./dobę, iv.): dni 1, 8 i 15  DAUN (45 mg/m2 pc./dobę w bolusie, iv.): dni 1 i 2  CPM (250 mg/m2 pc./dawkę co 12 godz. x 4 dawki, iv): Dni 3 i 4  PEG‑ASP (2500 j.m./m2 pc., im.): dzień 4  G‑CSF (5 μg/kg mc., sc.): dni 5-14 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru  Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 15  DEX (6 mg/m2 pc./dobę, po.): dni 1‑7 i 15‑21 |
| Intensyfikacja blok 2  (9 tygodni) | Metotreksat (5 g/m2 pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dni 1 i 15  Leukoworyna (75 mg/m2 pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m2 pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek) iii: dni 2, 3, 16 i 17  Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1 i 22  VP‑16 (100 mg/m2 pc./dobę, iv.): dni 22‑26  CPM (300 mg/m2 pc./dobę, iv.): dni 22‑26  MESNA (150 mg/m2 pc./dobę, iv.): dni 22‑26  G‑CSF (5 μg/kg mc., sc.): dni 27‑36 lub do czasu, gdy ANC > 1500 po osiągnięciu nadiru  ARA‑C (3 g/m2 pc., co 12 godz., iv.): dni 43, 44  L‑ASP (6000 j.m./m2 pc., im.): dzień 44 |
| Leczenie podtrzymujące  (cykle 8‑tygodniowe)  Cykle 1–4 | Metotreksat (5 g/m2 pc. w ciągu 24 godzin, iv.): dzień 1  Leukoworyna (75 mg/m2 pc. w godzinie 36, iv.; 15 mg/m2 pc. iv. lub po. co 6 godz. x 6 dawek) iii: dni 2 i 3  Potrójna terapia IT (dostosowana do wieku): dni 1, 29  VCR (1,5 mg/m2 pc., iv.): dni 1, 29  DEX (6 mg/m2 pc./dobę po.): dni 1‑5; 29‑33  6‑MP (75 mg/m2 pc./dobę, po.): dni 8-28  Metotreksat (20 mg/m2 pc./tydzień, po.): dni 8, 15, 22  VP‑16 (100 mg/m2 pc., iv.): dni 29‑33  CPM (300 mg/m2 pc., iv.): dni 29‑33  MESNA IV dni 29‑33  G‑CSF (5 μg/kg mc., sc.): dni 34‑43 |
| 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/m2 pc./dobę, iv.): dni 1, 29  DEX (6 mg/m2 pc./dobę, po.): days 1‑5; 29‑33  6‑MP (75 mg/m2/day, po.): dni 11‑56 (wstrzymanie 6‑MP podczas 6‑10 dni napromieniania czaszki, poczynając od dnia 1 Cyklu 5. Rozpoczęcie podawania 6‑MP 1‑szego dnia po zakończeniu naświetlania głowy.)  Metotreksat (20 mg/m2 pc./tydzień, po.): dni 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |
| Leczenie podtrzymujące  (cykle 8‑tygodniowe)  Cykle 6‑12 | VCR (1,5 mg/m2 pc./dobę, iv.): dni 1, 29  DEX (6 mg/m2 pc./dobę, po.): dni 1‑5; 29‑33  6‑MP (75 mg/m2 pc./dobę, po.): dni 1‑56  Metotreksat (20 mg/m2 pc./tydzień, po.): dni 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |

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

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

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

Badania kliniczne w MDS/MPD

Doświadczenie z zastosowaniem imatynibu w tym wskazaniu jest bardzo ograniczone i opiera się na wskaźnikach odpowiedzi hematologicznej i cytogenetycznej. Brak badań klinicznych wykazujących korzyść kliniczną lub wydłużone przeżycie. Przeprowadzono jedno otwarte wieloośrodkowe badanie fazy II (badanie B2225) testujące imatynib w różnorodnych populacjach pacjentów cierpiących na zagrażające życiu choroby związane z kinazą białkowo-tyrozynową Abl, Kit lub PDGFR. W badaniu tym uczestniczyło 7 pacjentów z MDS/MPD leczonych imatynibem w dawce 400 mg na dobę.

U 3 pacjentów wystąpiła całkowita odpowiedź hematologiczna (CHR), a u 1 pacjenta – odpowiedź częściowa (PHR). W momencie pierwszej analizy u trzech z czterech pacjentów, u których wykryto rearanżacje genu PDGFR wystąpiła odpowiedź hematologiczna (2 CHR i 1 PHR). Wiek tych pacjentów wahał się od 20 do 72 lat.

Prowadzono obserwacyjny rejestr (badanie L2401) w celu zgromadzenia danych o długotrwałym bezpieczeństwie stosowania i skuteczności produktu u pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi z rearanżacją PDGFR- β, leczonych 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 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 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 mg do 800 mg na dobę. Anomalie cytogenetyczne oceniano u 117 ze wszystkich 176 pacjentów. U 61 z tych 117 pacjentów zidentyfikowano kinazę fuzyjną FIP1L1-PDGFRα. W trzech innych publikacjach opisano dodatkowo czterech pacjentów z HES i dodatnim wynikiem na obecność kinazy fuzyjnej FIP1L1-PDGFRα. U wszystkich 65 pacjentów z obecnością kinazy fuzyjnej FIP1L1-PDGFRα 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/śródpiersia, 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/m2 pc. na dobę lub w dawkach wynoszących od 200 do 400 mg na dobę. U wszystkich pacjentów uzyskano całkowitą odpowiedź hematologiczną, całkowitą odpowiedź cytogenetyczną i (lub) całkowitą odpowiedź molekularną.

Badania kliniczne w DFSP

Przeprowadzono jedno otwarte, 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 właczenia do badania zostali uznani jako niekwalifikujący 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 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/m2 pc. na dobę. U wszystkich pacjentów uzyskano częściową i (lub) całkowitą odpowiedź.

**5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Farmakokinetyka imatynibu

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

Wchłanianie

Średnia bezwzględna dostępność biologiczna 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 Cmax i wydłużenie tmax 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 Ki 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 (Ki = 34,7 μmol/l) hamuje metabolizm paklitakselu. Ta wartość Ki 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 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 niezmienionej (5% z moczem, 20% z kałem), pozostałą część stanowią metabolity.

Właściwości farmakokinetyczne w osoczu

Po doustnym podaniu leku zdrowym ochotnikom, okres półtrwania (t½) wynosił około 18 godzin, co wskazywałoby, że podawanie leku raz na dobę jest właściwe. Po podaniu doustnym imatynibu obserwowano liniowy proporcjonalny do dawki wzrost średnich wartości AUC zgodnie ze wzrastającymi dawkami leku w zakresie od 25 mg do 1 000 mg. Nie odnotowano zmian farmakokinetyki imatynibu po wielokrotnym podawaniu, a kumulacja leku w organizmie była 1,5‑2,5‑krotnie większa w stanie równowagi, kiedy lek podawano raz na dobę.

Farmakokinetyka populacyjna

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

Farmakokinetyka u dzieci i młodzieży

Tak jak u dorosłych pacjentów, imatynib był szybko wchłaniany po podaniu doustnym dzieciom i młodzieży biorącym udział zarówno w badaniu I jak i II fazy. Dawki w zakresie od 260 do 340 mg/m2 pc. na dobę 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. na dobę 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 wydalane przez nerki.Pacjenci z łagodnym i umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek wykazują większy całkowity wpływ leku zawatrtego w osoczu na organizm niż pacjenci z prawidłową czynnością nerek. Jest to zwiększenie średnio 1,5- do 2‑krotnego, 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 ≥ 6 mg/kg mc. 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 Amesa), 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 Amesa. 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 mc. 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 mc. Nieznaczne do umiarkowanego zmniejszenie spermatogenezy obserwowano u psów po podaniu dawek doustnych ≥ 30 mg/kg mc. 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 mc. u samic szczurów stwierdzono istotne zwiększenie poimplantacyjnych utrat płodów i zmniejszenie liczby żywych płodów. Nie stwierdzono takiego działania po podaniu dawek ≤ 20 mg/kg mc.

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 osiągających stadium odwiedzenia napletka była nieznacznie zmniejszona. Płodność w pokoleniu F1 nie była zmieniona, ale zwiększyła się liczba resorpcji i zmniejszyła liczba żywych płodów po podaniu dawki 45 mg/kg mc. na dobę. Dawka NOEL (brak działań) 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 mc, 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 mc.

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/m2 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/m2 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 mg/m2 pc. na dobę. Dawka NOEL (dawka, po której nie ma objawów działań niepożądanych) 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 mg/m2 pc. na dobę. Dawka, po której nie ma objawów działań niepożądanych (NOEL) wynosiła 30 mg/kg mc. na dobę.

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

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

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

**6. DANE FARMACEUTYCZNE**

**6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna

Kopowidon

Krospowidon

Sodu stearylofumaran

Krzemionka koloidalna, hydrofobowa

Krzemionka koloidalna, bezwodna

Otoczka tabletki

Alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany

Talk

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Lecytyna (soja) (E322)

Guma ksantan (E415)

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

**6.3 Okres ważności**

Imatinib Actavis 100 mg tabletki powlekane

2 lata

Imatinib Actavis 400 mg tabletki powlekane

21 miesięcy

**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**

Blistry PVC/aluminium/Aclar. Jeden blister zawiera 10 tabletek.

Imatinib Actavis 100 mg tabletki powlekane

Opakowanie zawiera 10, 20, 30, 60, 90, 120 lub 180 tabletek powlekanych.

Imatinib Actavis 400 mg tabletki powlekane

Opakowanie zawiera 10, 30, 60 lub 90 tabletek powlekanych.

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**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

IS-220 Hafnarfjörður

Islandia

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

Imatinib Actavis 100 mg tabletki powlekane

EU/1/13/825/008

EU/1/13/825/009

EU/1/13/825/010

EU/1/13/825/011

EU/1/13/825/012

EU/1/13/825/013

EU/1/13/825/014

Imatinib Actavis 400 mg tabletki powlekane

EU/1/13/825/015

EU/1/13/825/016

EU/1/13/825/017

EU/1/13/825/018

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 kwietnia 2013

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

**ANEKS II**

**A. WYTWÓRCA 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**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.

11th Ion Mihalache Ave, The 1st district

RO-011171 Bucharest

Rumunia

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

* **Okresowe raporty o bezpieczeństwie (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

W chwili przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie jest wymagane składanie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania niniejszego produktu. Jeżeli jednak produkt znajduje się w wykazie unijnych dat referencyjnych, o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków, podmiot odpowiedzialny przedkłada okresowy raport obezpieczeństwie stosowania produktu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU

* **Plan zarządzania ryzykiem (RMP)**

Nie dotyczy.

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imatinib Actavis 50 mg kapsułki twarde

Imatynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka twarda zawiera 50 mg imatynibu (w postaci mezylanu).

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

30 kapsułek twardych

90 kapsułek twardych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**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**

Należy stosować ściśle według wskazań lekarza.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Islandia

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

EU/1/13/825/001 30 kapsułek twardych

EU/1/13/825/002 90 kapsułek twardych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

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

imatinib actavis 50 mg

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

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

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

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imatinib Actavis 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**

24 kapsułki twarde

48 kapsułek twardych

60 kapsułek twardych

96 kapsułek twardych

120 kapsułek twardych

180 kapsułek twardych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**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**

Należy stosować ściśle według wskazań lekarza.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Islandia

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

EU/1/13/825/003 24 kapsułek twardych

EU/1/13/825/004 48 kapsułek twardych

EU/1/13/825/019 60 kapsułek twardych

EU/1/13/825/005 96 kapsułek twardych

EU/1/13/825/006 120 kapsułek twardych

EU/1/13/825/007 180 kapsułek twardych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

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

imatinib actavis 100 mg

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

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

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

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imatinib Actavis 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**

10 kapsułek twardych

30 kapsułek twardych

60 kapsułek twardych

90 kapsułek twardych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**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**

Należy stosować ściśle według wskazań lekarza.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Islandia

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

EU/1/13/825/020

EU/1/13/825/021

EU/1/13/825/022

EU/1/13/825/023

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot):

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

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

imatinib actavis 400 mg

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

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

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

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

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

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imatinib Actavis 50 mg kapsułki twarde

Imatynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[logo Actavis]

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

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

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imatinib Actavis 100 mg kapsułki twarde

Imatynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[logo Actavis]

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

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

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imatinib Actavis 400 mg kapsułki

Imatynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[logo Actavis]

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imatinib Actavis 100 mg tabletki powlekane

Imatynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera lecytynę (soja) (E322). W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

|  |
| --- |
| **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA** |

10 tabletek powlekanych

20 tabletek powlekanych

30 tabletek powlekanych

60 tabletek powlekanych

90 tabletek powlekanych

120 tabletek powlekanych

180 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**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**

Należy stosować ściśle według wskazań lekarza.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Islandia

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

EU/1/13/825/008 10 tabletek powlekanych

EU/1/13/825/009 20 tabletek powlekanych

EU/1/13/825/010 30 tabletek powlekanych

EU/1/13/825/011 60 tabletek powlekanych

EU/1/13/825/012 90 tabletek powlekanych

EU/1/13/825/013 120 tabletek powlekanych

EU/1/13/825/014 180 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

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

imatinib actavis 100 mg

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

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

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

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

**PUDEŁKO**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imatinib Actavis 400 mg tabletki powlekane

Imatynib

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

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

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera lecytynę (soja) (E322). W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z ulotką.

|  |
| --- |
| **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA** |

10 tabletek powlekanych

30 tabletek powlekanych

60 tabletek powlekanych

90 tabletek powlekanych

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**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**

Należy stosować ściśle według wskazań lekarza.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Actavis Group PTC ehf.

220 Hafnarfjörður

Islandia

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

EU/1/13/825/015 10 tabletek powlekanych

EU/1/13/825/016 30 tabletek powlekanych

EU/1/13/825/017 60 tabletek powlekanych

EU/1/13/825/018 90 tabletek powlekanych

**13. NUMER SERII**

Nr serii (Lot)

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

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

imatinib actavis 400 mg

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

<Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.>

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

PC {numer}

SN {numer}

NN {numer}

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

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imatinib Actavis 100 mg tabletki powlekane

Imatynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[logo Actavis]

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

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

**BLISTRY**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Imatinib Actavis 400 mg tabletki powlekane

Imatynib

**2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

[logo Actavis]

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP

**4. NUMER SERII**

Lot

**5. INNE**

B. ULOTKA DLA PACJENTA

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

**Imatinib Actavis 50 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 Actavis i w jakim celu się go stosuje

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imatinib Actavis

3. Jak stosować lek Imatinib Actavis

4. Możliwe działania niepożądane

5. Jak przechowywać lek Imatinib Actavis

6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

Imatinib Actavis 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 nowotwory.

**Lek Imatinib Actavis 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 Actavis jest stosowany w leczeniu późnego etapu przewlekłej białaczki szpikowej (przełom blastyczny). U dzieci i młodzieży może on być stosowany w leczeniu na wszystkich etapach choroby (przewlekłym, fazie akceleracji i przełomie blastycznym).

* **Ostrej białaczki limfoblastycznej 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 Actavis hamuje wzrost tych komórek.

**Lek Imatinib Actavis 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 Actavis 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 Actavis hamuje wzrost tych komórek w pewnych podtypach tych chorób.
* **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 Actavis 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 Actavis, należy skierować je do lekarza.

**2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imatinib Actavis**

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

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

**Kiedy nie stosować leku Imatinib Actavis**

* 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 Actavis.**

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

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Imatinib Actavis 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 Actavis 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 podczas przyjmowania leku Imatinib Actavis u pacjenta wystąpią siniaki, krwawienie, gorączka, zmęczenie i dezorientacja należy skontaktować się z lekarzem. Może to być objaw uszkodzenia naczyń krwionośnych zwany mikroangiopatią zakrzepową (TMA).

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

Podczas stosowania leku Imatinib Actavis pacjent może stać się bardziej wrażliwy na słońce. Jest ważne, aby okrywać obszary skóry narażone na słońce oraz stosować preparaty z filtrem o wysokim wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej (SPF). Te środki ostrożności należy stosować również u dzieci.

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

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

**Dzieci i młodzież**

Lek Imatinib Actavis jest stosowany także w leczeniu dzieci 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 i HES/CEL jest bardzo ograniczone.

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

**Lek Imatinib Actavis a inne leki**

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

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

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

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

- Lek Imatinib Actavis 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 Actavis w czasie ciąży.

- Zaleca się, by kobiety, które mogą zajść w ciążę stosowały skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia lekiem Imatinib Actavis i przez 15 dni po zakończeniu leczenia.

- Nie należy karmić piersią w czasie leczenia lekiem Imatinib Actavis i przez 15 dni po zakończeniu leczenia, gdyż może to zaszkodzić dziecku.

* Pacjenci niepokojący się o płodność w związku z leczeniem lekiem Imatinib Actavis, 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.

**Imatinib Actavis zawiera sód**

Lek zawiera mnie niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę twardą, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

**3. Jak stosować lek Imatinib Actavis**

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

Jednak ten lek należy zawsze stosować według zaleceń 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 Actavis, 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 Actavis**

**Stosowanie u pacjentów dorosłych**

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

* **W przypadku leczenia CML:**

Zwykle stosowana dawka początkowa to 600 mg przyjmowane jako 12 kapsułek **raz** na dobę.

Lekarz może przepisać większą lub mniejszą dawkę w zależności od odpowiedzi na leczenie. Jeśli dawka dobowa wynosi 800 mg (16 kapsułek), należy przyjmować 8 kapsułek rano i 8 kapsułek wieczorem.

* **W przypadku leczenia Ph-positive ALL:**

Dawka początkowa wynosi 600 mg, przyjmowana jako 12 kapsułek **raz** na dobę.

* **W przypadku leczenia MDS/MPD:**

Dawka początkowa wynosi 400 mg, przyjmowane jako 8 kapsułek **raz** na dobę.

* **W przypadku leczenia HES/CEL:**

Dawka początkowa wynosi 100 mg, przyjmowana jako 2 kapsułki **raz** na dobę. Lekarz może zdecydować o zwiększeniu dawki do 400 mg, przyjmowanej jako 8 kapsułek **raz** na dobę, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie.

* **W przypadku leczenia DFSP:**

Dawka dobowa wynosi 800 mg (16 kapsułek), przyjmowana jako 8 kapsułek rano i 8 kapsułek wieczorem.

**Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Lekarz określi ilość kapsułek leku Imatinib Actavis, którą należy podać dziecku. Dawka leku Imatinib Actavis będzie zależała od stanu dziecka oraz jego masy ciała i wzrostu.

Całkowita dawka dobowa u dzieci 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 Actavis**

**- Lek Imatinib Actavis należy przyjmować wraz z posiłkiem.** To pomaga chronić żołądek w czasie przyjmowania leku Imatinib Actavis.

**- 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 Actavis**

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

**Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Imatinib Actavis**

Pacjent, który przyjął przypadkowo zbyt dużą ilość kapsułek powinien **natychmiast powiedzieć** o tym lekarzowi. Pacjent może wymagać opieki medycznej. Należy wziąć ze sobą opakowanie leku.

**Pominięcie przyjęcia leku Imatinib Actavis**

- 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** (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów) **lub często** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

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

**Niezbyt często** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów) **lub rzadko** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów):

* 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, złuszczanie 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 bół 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).
* Bladość 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 mdłościami i wymiotami, z nagłym krwawieniem z pochwy, zawroty głowy lub omdlenie spowodowane niskim ciśnieniem tętniczym krwi (objawy problemów z jajnikami lub macicą).
* Nudności, duszność, nieregularne tętno, zmętnienie moczu, zmęczenie i (lub) dolegliwości ze strony stawów z towarzyszącymi nieprawidłowościami wyników badań laboratoryjnych (np. duże stężenie potasu, kwasu moczowego i wapnia oraz małe stężenie fosforu we krwi).
* Zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych (mikroangiopatia zakrzepowa).

**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** (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):

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

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

**Często** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

* Brak łaknienia, utrata masy ciała lub zaburzenia smaku.
* Zawroty głowy lub osłabienie.
* Trudności ze snem (bezsenność).
* 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 któregokolwiek z wymienionych wyżej objawów **należy powiedzieć o tym lekarzowi**.

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

* Zaczerwienienie i (lub) obrzęk dłoni i podeszw stóp, któremu może towarzyszyć mrowienie i piekący ból.
* Zmiany skórne z bólem i (lub) powstawaniem pęcherzy.
* Spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży.

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

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

**5. Jak przechowywać lek Imatinib Actavis**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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 Actavis**

* Substancją czynną leku jest imatynib (w postaci mezylanu). Każda kapsułka zawiera 50 mg imatynibu (w postaci mezylanu).
* Pozostałe składniki to: Zawartość kapsułki: celuloza mikrokrystaliczna, kopowidon, krospowidon, sodu stearylofumaran, krzemionka (koloidalna hydrofobowa i koloidalna bezwodna). Otoczka kapsułki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172). Tusz: szelak, żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy, roztwór amoniaku, potasu wodorotlenek.

**Jak wygląda lek Imatinib Actavis i co zawiera opakowanie**

Kapsułka twarda z jasnożółtym wieczkiem i jasnożółtym korpusem, z nadrukiem „50 mg” w kolorze czarnym.

Kapsułka zawiera jasnożółty proszek.

*Wielkości opakowań:*

Kapsułki są dostarczane w aluminiowych blistrach w opakowaniach zawierających 30 lub 90 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

220 Hafnarfjörður

Islandia

**Wytwórca**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Rumunia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego*.*

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **Česká republika**  Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  Tel: +420 251007111 | **Magyarország**  Teva Gyógyszergyár Zrt.  Tel: +36 12886400 |
| **Danmark**  Teva Denmark A/S  Tlf: +45 44985511 | **Malta**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **Eesti**  UAB Teva Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 6610801 | **Norge**  Teva Norway AS  Tlf: +47 66775590 |
| **Ελλάδα**  Specifar A.B.E.E.  Τηλ: +30 2118805000 | **Österreich**  ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  Tel: +43 1970070 |
| **España**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **Suomi/Finland**  Teva Finland Oy  Puh/Tel: +358 201805900 |
| **Κύπρος**  Specifar A.B.E.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 2118805000 | | **Sverige**  Teva Sweden AB  Tel: +46 42121100 |
| **Latvija**  UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  Tel: +371 67323666 | | **United Kingdom**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**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>

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

**Imatinib Actavis 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 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 Actavis i w jakim celu się go stosuje

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imatinib Actavis

3. Jak stosować lek Imatinib Actavis

4. Możliwe działania niepożądane

5. Jak przechowywać lek Imatinib Actavis

6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

Imatinib Actavis 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 nowotwory.

**Lek Imatinib Actavis 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 Actavis jest stosowany w leczeniu późnego etapu przewlekłej białaczki szpikowej (przełom blastyczny). U dzieci i młodzieży może on być stosowany w leczeniu na wszystkich etapach choroby (przewlekłym, fazie akceleracji i przełomie blastycznym).

* **Ostrej białaczki limfoblastycznej 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 Actavis hamuje wzrost tych komórek.

**Lek Imatinib Actavis 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 Actavis 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 Actavis hamuje wzrost tych komórek w pewnych podtypach tych chorób.
* **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 Actavis 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 Actavis, należy skierować je do lekarza.

**2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imatinib Actavis**

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

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

**Kiedy nie stosować leku Imatinib Actavis**

* 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 Actavis.**

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

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Imatinib Actavis 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 Actavis 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 podczas przyjmowania leku Imatinib Actavis u pacjenta wystąpią siniaki, krwawienie, gorączka, zmęczenie i dezorientacja należy skontaktować się z lekarzem. Może to być objaw uszkodzenia naczyń krwionośnych zwany mikroangiopatią zakrzepową (TMA).

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

Podczas stosowania leku Imatinib Actavis pacjent może stać się bardziej wrażliwy na słońce. Jest ważne, aby okrywać obszary skóry narażone na słońce oraz stosować preparaty z filtrem o wysokim wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej (SPF). Te środki ostrożności należy stosować również u dzieci.

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

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

**Dzieci i młodzież**

Lek Imatinib Actavis jest stosowany także w leczeniu dzieci 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 i HES/CEL jest bardzo ograniczone.

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

**Lek Imatinib Actavis i inne leki**

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

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

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

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

- Lek Imatinib Actavis 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 Actavis w czasie ciąży.

- Zaleca się, by kobiety, które mogą zajść w ciążę stosowały skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia lekiem Imatinib Actavis i przez 15 dni po zakończeniu leczenia.

- Nie należy karmić piersią w czasie leczenia lekiem Imatinib Actavis i przez 15 dni po zakończeniu leczenia, gdyż może to zaszkodzić dziecku.

* Pacjenci niepokojący się o płodność w związku z leczeniem lekiem Imatinib Actavis, 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.

**Imatinib Actavis zawiera sód**

Lek zawiera mnie niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę twardą, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

**3. Jak stosować lek Imatinib Actavis**

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

Jednak ten lek należy zawsze stosować według zaleceń 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 Actavis, 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 Actavis**

**Stosowanie u pacjentów dorosłych**

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

* **W przypadku leczenia CML:**

Zwykle stosowana dawka początkowa to 600 mg przyjmowane jako 6 kapsułek **raz** na dobę.

Lekarz może przepisać większą lub mniejszą dawkę w zależności od odpowiedzi na leczenie. Jeśli dawka dobowa 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, przyjmowane jako 4 kapsułki **raz** na dobę.

* **W przypadku leczenia HES/CEL:**

Dawka początkowa wynosi 100 mg, przyjmowana jako 1 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 dobowa 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 Actavis, którą należy podać dziecku. Dawka leku Imatinib Actavis będzie zależała od stanu dziecka oraz jego masy ciała i wzrostu.

Całkowita dawka dobowa u dzieci 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 Actavis**

**- Lek Imatinib Actavis należy przyjmować wraz z posiłkiem.** To pomaga chronić żołądek w czasie przyjmowania leku Imatinib Actavis.

**- 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 Actavis**

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

**Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Imatinib Actavis**

Pacjent, który przyjął przypadkowo zbyt dużą ilość kapsułek powinien **natychmiast powiedzieć** o tym lekarzowi. Pacjent może wymagać opieki medycznej. Należy wziąć ze sobą opakowanie leku.

**Pominięcie przyjęcia leku Imatinib Actavis**

- 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** (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów) **lub często** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

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

**Niezbyt często** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów) **lub rzadko** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów)**:**

* 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, złuszczanie 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 bół 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).
* Bladość 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 mdłościami i wymiotami, z nagłym krwawieniem z pochwy, zawroty głowy lub omdlenie spowodowane niskim ciśnieniem tętniczym krwi (objawy problemów z jajnikami lub macicą).
* Nudności, duszność, nieregularne tętno, zmętnienie moczu, zmęczenie i (lub) dolegliwości ze strony stawów z towarzyszącymi nieprawidłowościami wyników badań laboratoryjnych (np. duże stężenie potasu, kwasu moczowego i wapnia oraz małe stężenie fosforu we krwi).
* Zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych (mikroangiopatia zakrzepowa).

**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** (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów):

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

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

**Często** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

* Brak łaknienia, utrata masy ciała lub zaburzenia smaku.
* Zawroty głowy lub osłabienie.
* Trudności ze snem (bezsenność).
* 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 któregokolwiek z wymienionych wyżej objawów **należy powiedzieć o tym lekarzowi**.

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

* Zaczerwienienie i (lub) obrzęk dłoni i podeszw stóp, któremu może towarzyszyć mrowienie i piekący ból.
* Zmiany skórne z bólem i (lub) powstawaniem pęcherzy.
* Spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży.

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

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

**5. Jak przechowywać lek Imatinib Actavis**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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 Actavis**

* Substancją czynną leku jest imatynib (w postaci mezylanu). Każda kapsułka zawiera 100 mg imatynibu (w postaci mezylanu).
* Pozostałe składniki to: Zawartość kapsułki: celuloza mikrokrystaliczna, kopowidon, krospowidon, sodu stearylofumaran, krzemionka (koloidalna hydrofobowa i koloidalna bezwodna). Otoczka kapsułki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172). Tusz: szelak, żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy, roztwór amoniaku, potasu wodorotlenek.

**Jak wygląda lek Imatinib Actavis i co zawiera opakowanie**

Kapsułka twarda z jasnopomarańczowym wieczkiem i jasnopomarańczowym korpusem, z nadrukiem „100 mg” w kolorze czarnym.

Kapsułka zawiera jasnożółty proszek.

*Wielkości opakowań:*

Kapsułki są dostarczane w alumioniowych blistrach w opakowaniach zawierających 24, 48, 60, 96, 120 lub 180 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

220 Hafnarfjörður

Islandia

**Wytwórca**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Rumunia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego*.*

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **Česká republika**  Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  Tel: +420 251007111 | **Magyarország**  Teva Gyógyszergyár Zrt.  Tel: +36 12886400 |
| **Danmark**  Teva Denmark A/S  Tlf: +45 44985511 | **Malta**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **Eesti**  UAB Teva Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 6610801 | **Norge**  Teva Norway AS  Tlf: +47 66775590 |
| **Ελλάδα**  Specifar A.B.E.E.  Τηλ: +30 2118805000 | **Österreich**  ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  Tel: +43 1970070 |
| **España**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **Suomi/Finland**  Teva Finland Oy  Puh/Tel: +358 201805900 |
| **Κύπρος**  Specifar A.B.E.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 2118805000 | | **Sverige**  Teva Sweden AB  Tel: +46 42121100 |
| **Latvija**  UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  Tel: +371 67323666 | | **United Kingdom**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**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>

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

**Imatinib Actavis 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 Actavis i w jakim celu się go stosuje

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imatinib Actavis

3. Jak stosować lek Imatinib Actavis

4. Możliwe działania niepożądane

5. Jak przechowywać lek Imatinib Actavis

6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

Imatinib Actavis 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 nowotwory.

**Lek Imatinib Actavis 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 Actavis jest stosowany w leczeniu późnego etapu przewlekłej białaczki szpikowej (przełom blastyczny). U dzieci i młodzieży może on być stosowany w leczeniu wszystkich etapach choroby (przewlekłym, fazie akceleracji i przełomie blastycznym).

* **Ostrej białaczki limfoblastycznej 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 Actavis hamuje wzrost tych komórek.

**Lek Imatinib Actavis 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 Actavis 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 Actavis hamuje wzrost tych komórek w pewnych podtypach tych chorób.
* **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 Actavis 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 Actavis, należy skierować je do lekarza.

**2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imatinib Actavis**

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

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

**Kiedy nie stosować leku Imatinib Actavis**

* 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 Actavis.**

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

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**

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

* 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 Actavis 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 podczas przyjmowania leku Imatinib Actavis u pacjenta wystąpią siniaki, krwawienie, gorączka, zmęczenie i dezorientacja należy skontaktować się z lekarzem. Może to być objaw uszkodzenia naczyń krwionośnych zwany mikroangiopatią zakrzepową (TMA).

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

Podczas stosowania leku Imatinib Actavis pacjent może stać się bardziej wrażliwy na słońce. Jest ważne, aby okrywać obszary skóry narażone na słońce oraz stosować preparaty z filtrem o wysokim wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej (SPF). Te środki ostrożności należy stosować również u dzieci.

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

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

**Dzieci i młodzież**

Lek Imatinib Actavis jest stosowany także w leczeniu dzieci 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 i HES/CEL jest bardzo ograniczone.

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

**Lek Imatinib Actavis a inne leki**

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

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjenrt stosuje leki zpobiegające powstawaniu zakrzepów krwi.

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

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza się, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

- Lek Imatinib Actavis 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 Actavis w czasie ciąży.

- Zaleca się, by kobiety, które mogą zajść w ciążę stosowały skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia lekiem Imatinib Actavis i przez 15 dni po zakończeniu leczenia.

- Nie należy karmić piersią w czasie leczenia lekiem Imatinib Actavis i przez 15 dni po zakończeniu leczenia, gdyż może to zaszkodzić dziecku.

* Pacjenci niepokojący się o płodność w związku z leczeniem lekiem Imatinib Actavis, 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.

**Imatinib Actavis zawiera sód**

Lek zawiera mnie niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę twardą, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

**3. Jak stosować lek Imatinib Actavis**

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

Jednak ten lek należy zawsze stosować według zaleceń 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 Actavis, 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 Actavis**

**Stosowanie u pacjentów dorosłych**

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

* **W przypadku leczenia CML:**

Zwykle stosowana dawka początkowa to **600 mg** przyjmowane jako jedna kapsułka 400 mg plus 2 kapsułki 100 mg **raz** na dobę.

Lekarz może przepisać większą lub mniejszą dawkę w zależności od odpowiedzi na leczenie.

Jeśli dawka dobowa wynosi 800 mg (2 kapsułki), należy przyjmować jedną kapsułkę rano i drugą kapsułkę wieczorem.

* **W przypadku leczenia Ph-positive ALL:**

Dawka początkowa wynosi 600 mg, przyjmowana jako jedną kapsułkę 400 mg plus 2 kapsułki 100 mg **raz na**dobę.

* **W przypadku leczenia MDS/MPD:**

Dawka początkowa wynosi 400 mg, przyjmowane 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 dobowa wynosi 800 mg (2 kapsułki), przyjmowana jako jedna kapsułka rano i druga kapsułka wieczorem.

**Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Lekarz określi ilość kapsułek leku Imatinib Actavis, którą należy podać dziecku. Dawka leku Imatinib Actavis będzie zależała od stanu dziecka oraz jego masy ciała i wzrostu.

Całkowita dawka dobowa u dzieci 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 Actavis**

**- Lek Imatinib Actavis należy przyjmować wraz z posiłkiem.** To pomaga chroni żołądek w czasie przyjmowania leku Imatinib Actavis.

**- 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 Actavis**

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

**Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Imatinib Actavis**

Pacjent, który przyjął przypadkowo zbyt dużą ilość kapsułek powinien **natychmiast powiedzieć** o tym lekarzowi. Pacjent może wymagać opieki medycznej. Należy wziąć ze sobą opakowanie leku.

**Pominięcie przyjęcia leku Imatinib Actavis**

- 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** (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów) **lub często** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

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

**Niezbyt często** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów) **lub rzadko** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów)**:**

* 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, złuszczanie 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 bół 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/mozgu).
* Bladość 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 Raynauda).
* Nagłe obrzmienie i zaczerwienienie skóry (objawy zakażenia skóry zwane zapaleniem tkanki łącznej).
* Trudności w słyszeniu.
* Osłabienie mięśni i kurcze mięśni z nieprawidłowym rytmem serca (objawy zmian ilości potasu we krwi pacjenta).
* Siniaczenie.
* Ból żołądka z nudnościami.
* Kurcze mięśni z gorączką, czerwono-brązowe zabarwienie moczu, ból i osłabienie mięśni pacjenta (objawy problemów z mięśniami).
* Ból miednicy, czasami z mdłościami i wymiotami, z nagłym krwawieniem z pochwy, zawroty głowy lub omdlenie spowodowane niskim ciśnieniem tętniczym krwi (objawy problemów z jajnikami lub macicą).
* Nudności, duszność, nieregularne tętno, zmętnienie moczu, zmęczenie i (lub) dolegliwości ze strony stawów z towarzyszącymi nieprawidłowościami wyników badań laboratoryjnych (np. duże stężenie potasu, kwasu moczowego i wapnia oraz małe stężenie fosforu we krwi).
* Zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych (mikroangiopatia zakrzepowa).

**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** (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)**:**

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

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

**Często** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)**:**

* Brak łaknienia, utrata masy ciała lub zaburzenia smaku.
* Zawroty głowy lub osłabienie.
* Trudności ze snem (bezsenność).
* 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 któregokolwiek z wymienionych wyżej objawów **należy powiedzieć o tym lekarzowi**.

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

* Zaczerwienienie i (lub) obrzęk dłoni i podeszw stóp, któremu może towarzyszyć mrowienie i piekący ból.
* Zmiany skórne z bólem i (lub) powstawaniem pęcherzy.
* Spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży.

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

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

**5. Jak przechowywać lek Imatinib Actavis**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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 Actavis**

* Substancją czynną leku jest imatynib (w postaci mezylanu). Każda kapsułka zawiera 400 mg imatynibu (w postaci mezylanu).
* Pozostałe składniki to:

Zawartość kapsułki: celuloza mikrokrystaliczna, kopowidon, krospowidon, sodu stearylofumaran, krzemionka (koloidalna hydrofobowa i koloidalna bezwodna).

Otoczka kapsułki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek żółty (E172), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek czarny (E172).

Tusz: szelak szkliwiony 45%, żelaza tlenek czarny (E172), glikol propylenowy, amonu wodorotlenek 28%.

**Jak wygląda lek Imatinib Actavis i co zawiera opakowanie**

Kapsułka twarda z pomarańczowym nieprzezroczystym wieczkiem i korpusem, z nadrukiem „400 mg” w kolorze czarnym.

Kapsułka zawiera jasnożółty proszek.

*Wielkości opakowań:*

Kapsułki są dostarczane w aluminiowych blistrach zawierających 10, 30, 60 lub 90 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

Hafnarfjörður

Islandia

**Wytwórca**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Rumunia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego*.*

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **Česká republika**  Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  Tel: +420 251007111 | **Magyarország**  Teva Gyógyszergyár Zrt.  Tel: +36 12886400 |
| **Danmark**  Teva Denmark A/S  Tlf: +45 44985511 | **Malta**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **Eesti**  UAB Teva Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 6610801 | **Norge**  Teva Norway AS  Tlf: +47 66775590 |
| **Ελλάδα**  Specifar A.B.E.E.  Τηλ: +30 2118805000 | **Österreich**  ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  Tel: +43 1970070 |
| **España**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **Suomi/Finland**  Teva Finland Oy  Puh/Tel: +358 201805900 |
| **Κύπρος**  Specifar A.B.E.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 2118805000 | | **Sverige**  Teva Sweden AB  Tel: +46 42121100 |
| **Latvija**  UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  Tel: +371 67323666 | | **United Kingdom**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**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>

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

**Imatinib Actavis 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 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 Actavis i w jakim celu się go stosuje

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imatinib Actavis

3. Jak stosować lek Imatinib Actavis

4. Możliwe działania niepożądane

5. Jak przechowywać lek Imatinib Actavis

6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

Imatinib Actavis 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 nowotwory.

**Lek Imatinib Actavis 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 Actavis jest stosowany w leczeniu późnego etapu przewlekłej białaczki szpikowej (przełom blastyczny). U dzieci i młodzieży może on być stosowany w leczeniu na wszystkich etapach choroby (przewlekłym, fazie akceleracji i przełomie blastycznym).

* **Ostrej białaczki limfoblastycznej 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 Actavis hamuje wzrost tych komórek.

**Lek Imatinib Actavis 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 Actavis 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 Actavis hamuje wzrost tych komórek w pewnych podtypach tych chorób.
* **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 Actavis 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 Actavis, należy skierować je do lekarza.

**2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imatinib Actavis**

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

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

**Kiedy nie stosować leku Imatinib Actavis**

* jeśli pacjent ma uczulenie na imatynib, soję, orzeszki ziemne 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 Actavis.**

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

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Imatinib Actavis 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 Actavis 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 podczas przyjmowania leku Imatinib Actavis u pacjenta wystąpią siniaki, krwawienie, gorączka, zmęczenie i dezorientacja należy skontaktować się z lekarzem. Może to być objaw uszkodzenia naczyń krwionośnych zwany mikroangiopatią zakrzepową (TMA).

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

Podczas stosowania leku Imatinib Actavis pacjent może stać się bardziej wrażliwy na słońce. Jest ważne, aby okrywać obszary skóry narażone na słońce oraz stosować preparaty z filtrem o wysokim wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej (SPF). Te środki ostrożności należy stosować również u dzieci.

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

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

**Dzieci i młodzież**

Lek Imatinib Actavis jest stosowany także w leczeniu dzieci 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 i HES/CEL jest bardzo ograniczone.

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

**Lek Imatinib Actavis i inne leki**

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

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

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

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

- Lek Imatinib Actavis 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 Actavis w czasie ciąży.

- Zaleca się, by kobiety, które mogą zajść w ciążę stosowały skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia lekiem Imatinib Actavis i przez 15 dni po zakończeniu leczenia.

- Nie należy karmić piersią w czasie leczenia lekiem Imatinib Actavis i przez 15 dni po zakończeniu leczenia, gdyż może to zaszkodzić dziecku.

* Pacjenci niepokojący się o płodność w związku z leczeniem lekiem Imatinib Actavis, 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.

**Imatinib Actavis zawiera lecytynę (soję)**

Nie stosować u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na orzeszki ziemne albo soję.

**Imatinib Actavis zawiera sód**

Lek zawiera mnie niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

**3. Jak stosować lek Imatinib Actavis**

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

Jednak ten lek należy zawsze stosować według zaleceń 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 Actavis, 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 Actavis**

**Stosowanie u pacjentów dorosłych**

Lekarz określi dokładną liczbę tabletek powlekanych leku Imatinib Actavis, którą należy przyjmować.

* **W przypadku leczenia CML:**

Zwykle stosowana dawka początkowa to600 mg przyjmowane jako 6 tabletek powlekanych **raz** na dobę.

Lekarz może przepisać większą lub mniejszą dawkę w zależności od odpowiedzi na leczenie. Jeśli dawka dobowa wynosi 800 mg (8 tabletek powlekanych), należy przyjmować 4 tabletki powlekane rano i 4 tabletki powlekane wieczorem.

* **W przypadku leczenia Ph-positive ALL:**

Dawka początkowa wynosi 600 mg, przyjmowana jako 6 tabletek powlekanych **raz** na dobę.

* **W przypadku leczenia MDS/MPD:**

Dawka początkowa wynosi 400 mg, przyjmowane jako 4 tabletki powlekane **raz** na dobę.

* **W przypadku leczenia HES/CEL:**

Dawka początkowa wynosi 100 mg, przyjmowana jako 1 tabletka powlekana **raz** na dobę. Lekarz może zdecydować o zwiększeniu dawki do 400 mg, przyjmowanej jako 4 tabletki powlekane **raz** na dobę, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie.

* **W przypadku leczenia DFSP:**

Dawka dobowa wynosi 800 mg (8 tabletek powlekanych), przyjmowana jako 4 tabletki powlekane rano i 4 tabletki powlekane wieczorem.

**Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Lekarz określi ilość tabletek leku Imatinib Actavis, którą należy podać dziecku. Dawka leku Imatinib Actavis będzie zależała od stanu dziecka oraz jego masy ciała i wzrostu.

Całkowita dawka dobowa u dzieci 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 Actavis**

**- Lek Imatinib Actavis należy przyjmować wraz z posiłkiem.** To pomaga chronić żołądek w czasie przyjmowania leku Imatinib Actavis.

- Tabletki należy połykać w całości, popijając dużą szklanką wody.

Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Jeśli pacjent nie jest w stanie połknąć tabletek, może rozpuścić je w szklance niegazowanej wody lub wody mineralnej 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.

**Jak długo przyjmuje się lek Imatinib Actavis**

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

**Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Imatinib Actavis**

Pacjent, który przyjął przypadkowo zbyt dużą ilość tabletek powinien **natychmiast powiedzieć** o tym lekarzowi. Pacjent może wymagać opieki medycznej. Należy wziąć ze sobą opakowanie leku.

**Pominięcie przyjęcia leku Imatinib Actavis**

- 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** (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów) **lub często** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

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

**Niezbyt często** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 100 pacjentów) **lub rzadko** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów)**:**

* 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, złuszczanie 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 bół 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 czaski/mózgu).
* Bladość 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 mdłościami i wymiotami, z nagłym krwawieniem z pochwy, zawroty głowy lub omdlenie spowodowane niskim ciśnieniem tętniczym krwi (objawy problemów z jajnikami lub macicą).
* Nudności, duszność, nieregularne tętno, zmętnienie moczu, zmęczenie i (lub) dolegliwości ze strony stawów z towarzyszącymi nieprawidłowościami wyników badań laboratoryjnych (np. duże stężenie potasu, kwasu moczowego i wapnia oraz małe stężenie fosforu we krwi).
* Zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych (mikroangiopatia zakrzepowa).

**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** (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)**:**

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

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

**Często** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)**:**

* Brak łaknienia, utrata masy ciała lub zaburzenia smaku.
* Zawroty głowy lub osłabienie.
* Trudności ze snem (bezsenność).
* 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 któregokolwiek z wymienionych wyżej objawów **należy powiedzieć o tym lekarzowi**.

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

* Zaczerwienienie i (lub) obrzęk dłoni i podeszw stóp, któremu może towarzyszyć mrowienie i piekący ból.
* Zmiany skórne z bólem i (lub) powstawaniem pęcherzy.
* Spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży.

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

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

**5. Jak przechowywać lek Imatinib Actavis**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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 Actavis**

* Substancją czynną leku jest imatynib (w postaci mezylanu). Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg imatynibu (w postaci mezylanu).
* Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, kopowidon, krospowidon, sodu stearylofumaran, krzemionka (koloidalna hydrofobowa i koloidalna bezwodna), alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany, talk, żelaza tlenek żółty (E172), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), lecytyna (soja) (E322), guma ksantanowa (E415).

**Jak wygląda lek Imatinib Actavis i co zawiera opakowanie**

Okragła tabletka powlekana, obustronnie wypukła, ciemnożółta do brązowawej, z wytłoczonym logo firmy po jednej stronie i „36” z nacięciem po drugiej stronie.

*Wielkości opakowań:*

Tabletki są dostarczane w alumiowych blistrach w opakowaniach zawierających 10, 20, 30, 60, 90, 120 lub 180 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

220 Hafnarfjörður

Islandia

**Wytwórca**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Rumunia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego*.*

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **Česká republika**  Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  Tel: +420 251007111 | **Magyarország**  Teva Gyógyszergyár Zrt.  Tel: +36 12886400 |
| **Danmark**  Teva Denmark A/S  Tlf: +45 44985511 | **Malta**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **Eesti**  UAB Teva Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 6610801 | **Norge**  Teva Norway AS  Tlf: +47 66775590 |
| **Ελλάδα**  Specifar A.B.E.E.  Τηλ: +30 2118805000 | **Österreich**  ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  Tel: +43 1970070 |
| **España**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **Suomi/Finland**  Teva Finland Oy  Puh/Tel: +358 201805900 |
| **Κύπρος**  Specifar A.B.E.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 2118805000 | | **Sverige**  Teva Sweden AB  Tel: +46 42121100 |
| **Latvija**  UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  Tel: +371 67323666 | | **United Kingdom**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**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>

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

**Imatinib Actavis 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 wątpliwoći 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 Actavis i w jakim celu się go stosuje

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imatinib Actavis

3. Jak stosować lek Imatinib Actavis

4. Możliwe działania niepożądane

5. Jak przechowywać lek Imatinib Actavis

6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

Imatinib Actavis 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 nowotwory.

**Lek Imatinib Actavis 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 Actavis jest stosowany w leczeniu późnego etapu przewlekłej białaczki szpikowej (przełom blastyczny). U dzieci i młodzieży może on być stosowany w leczeniu na wszystkich etapach choroby (przewlekłym, fazie akceleracji i przełomie blastycznym).

* **Ostrej białaczki limfoblastycznej 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 Actavis hamuje wzrost tych komórek.

**Lek Imatinib Actavis 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 Actavis 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 Actavis hamuje wzrost tych komórek w pewnych podtypach tych chorób.
* **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 Actavis 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 Actavis, należy skierować je do lekarza.

**2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Imatinib Actavis**

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

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

**Kiedy nie stosować leku Imatinib Actavis**

* jeśli pacjent ma uczulenie na imatynib, soję, orzeszki ziemne 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 Actavis.**

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

**Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Przed rozpoczęciem stosowania leku Imatinib Actavis 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 Actavis 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 podczas przyjmowania leku Imatinib Actavis u pacjenta wystąpią siniaki, krwawienie, gorączka, zmęczenie i dezorientacja należy skontaktować się z lekarzem. Może to być objaw uszkodzenia naczyń krwionośnych zwany mikroangiopatią zakrzepową (TMA).

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

Podczas stosowania leku Imatinib Actavis pacjent może stać się bardziej wrażliwy na słońce. Jest ważne, aby okrywać obszary skóry narażone na słońce oraz stosować preparaty z filtrem o wysokim wskaźniku ochrony przeciwsłonecznej (SPF). Te środki ostrożności należy stosować również u dzieci.

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

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

**Dzieci i młodzież**

Lek Imatinib Actavis jest stosowany także w leczeniu dzieci 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 i HES/CEL jest bardzo ograniczone.

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

**Lek Imatinib Actavis i inne leki**

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

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

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

- Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza należy poradzić się lekarza.

- Lek Imatinib Actavis 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 Actavis w czasie ciąży.

- Zaleca się, by kobiety, które mogą zajść w ciążę stosowały skuteczną metodę antykoncepcji podczas leczenia lekiem Imatinib Actavis i przez 15 dni po zakończeniu leczenia.

- Nie należy karmić piersią w czasie leczenia lekiem Imatinib Actavis i przez 15 dni po zakończeniu leczenia, gdyż może to zaszkodzić dziecku.

* Pacjenci niepokojący się o płodność w związku z leczeniem lekiem Imatinib Actavis, 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.

**Imatinib Actavis zawiera lecytynę (soję)**

Nie stosować u pacjentów ze stwierdzoną nadwrażliwością na orzeszki ziemne albo soję.

**Imatinib Actavis zawiera sód**

Lek zawiera mnie niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę powlekaną, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

**3. Jak stosować lek Imatinib Actavis**

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

Jednak ten lek należy zawsze stosować według zaleceń 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 Actavis, 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 Actavis**

**Stosowanie u pacjentów dorosłych**

Lekarz określi dokładną liczbę tabletek powlekanych leku Imatinib Actavis, którą należy przyjmować.

* **W przypadku leczenia CML:**

Zwykle stosowana dawka początkowa600 mg przyjmowane jako jedna tabletka powlekana 400 mg plus 2 tabletki powlekane po 100 mg **raz** na dobę.

Lekarz może przepisać większą lub mniejszą dawkę w zależności od odpowiedzi na leczenie. Jeśli dawka dobowa wynosi 800 mg (2 tabletki powlekane), należy przyjmować 1 tabletkę powlekaną rano i 1 tabletkę powlekaną wieczorem.

* **W przypadku leczenia Ph-positive ALL:**

Dawka początkowa wynosi 600 mg, przyjmowana jako 1 tabletka powlekana 400 mg plus 2 tabletki powlekane po 100 mg **raz** na dobę.

* **W przypadku leczenia MDS/MPD:**

Dawka początkowa wynosi 400 mg, przyjmowane jako 1 tabletka powlekana **raz** na dobę.

* **W przypadku leczenia HES/CEL:**

Dawka początkowa wynosi 100 mg, przyjmowana jako 1 tabletka powlekana 100 mg **raz** na dobę. Lekarz może zdecydować o zwiększeniu dawki do 400 mg, przyjmowanej jako 1 tabletka powlekana **raz** na dobę, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie.

* **W przypadku leczenia DFSP:**

Dawka dobowa wynosi 800 mg (2 tabletki powlekane), przyjmowana jako 1 tabletka powlekana rano i 1 tabletka powlenaka wieczorem.

**Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Lekarz określi ilość tabletek powlekanych leku Imatinib Actavis, którą należy podać dziecku. Dawka leku Imatinib Actavis będzie zależała od stanu dziecka oraz jego masy ciała i wzrostu.

Całkowita dawka dobowa u dzieci 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 Actavis**

**- Lek Imatinib Actavis należy przyjmować wraz z posiłkiem.** To pomaga chroni żołądek w czasie przyjmowania leku Imatinib Actavis.

* **Tabletki należy połykać w całości, popijając dużą szklanką wody.**

Linia podziału na tabletce nie jest przeznaczona do przełamywania tabletki.

Jeśli pacjent nie jest w stanie połknąć tabletek, może rozpuścić je w szklance niegazowanej wody lub wody mineralnej 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.

**Jak długo przyjmuje się lek Imatinib Actavis**

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

**Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Imatinib Actavis**

Pacjent, który przyjął przypadkowo zbyt dużą ilość tabletek powinien **natychmiast powiedzieć** o tym lekarzowi. Pacjent może wymagać opieki medycznej. Należy wziąć ze sobą opakowanie leku.

**Pominięcie przyjęcia leku Imatinib Actavis**

- 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** (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów) **lub często** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów):

* Szybkie zwiększenie masy ciała. Lek Imatinib Actavis 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 Actavis 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 nie więcej niż 1 na 100 pacjentów) **lub rzadko** (może dotyczyć nie więcej niż 1 na 1 000 pacjentów)**:**

* 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, złuszczanie 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 bół 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).
* Bladość 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 mdłościami i wymiotami, z nagłym krwawieniem z pochwy, zawroty głowy lub omdlenie spowodowane niskim ciśnieniem tętniczym krwi (objawy problemów z jajnikami lub macicą).
* Nudności, duszność, nieregularne tętno, zmętnienie moczu, zmęczenie i (lub) dolegliwości ze strony stawów z towarzyszącymi nieprawidłowościami wyników badań laboratoryjnych (np. duże stężenie potasu, kwasu moczowego i wapnia oraz małe stężenie fosforu we krwi).
* Zakrzepy w małych naczyniach krwionośnych (mikroangiopatia zakrzepowa).

**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** (mogą dotyczyć więcej niż 1 na 10 pacjentów)**:**

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

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

**Często** (mogą dotyczyć nie więcej niż 1 na 10 pacjentów)**:**

* Brak łaknienia, utrata masy ciała lub zaburzenia smaku.
* Zawroty głowy lub osłabienie.
* Trudności ze snem (bezsenność).
* 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 któregokolwiek z wymienionych wyżej objawów **należy powiedzieć o tym lekarzowi**.

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

* Zaczerwienienie i (lub) obrzęk dłoni i podeszw stóp, któremu może towarzyszyć mrowienie i piekący ból.
* Zmiany skórne z bólem i (lub) powstawaniem pęcherzy.
* Spowolnienie wzrostu u dzieci i młodzieży.

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

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

**5. Jak przechowywać lek Imatinib Actavis**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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 Actavis**

* Substancją czynną leku jest imatynib (w postaci mezylanu). Każda tabletka powlekana zawiera 400 mg imatynibu (w postaci mezylanu).
* Pozostałe składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, kopowidon, krospowidon, sodu stearylofumaran, krzemionka (koloidalna hydrofobowa i koloidalna bezwodna), alkohol poliwinylowy częściowo zhydrolizowany, talk, żelaza tlenek żółty (E172), tytanu dwutlenek (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), lecytyna (soja) (E322), guma ksantanowa (E415).

**Jak wygląda lek Imatinib Actavis i co zawiera opakowanie**

Owalna tabletka powlekana, obustronnie wypukła, ciemnożółta do brązowawej, z wytłoczonym logo firmy po jednej stronie i „37” z nacięciem po drugiej stronie.

*Wielkości opakowań:*

Tabletki są dostarczane w aluminiowych blistrach w opakowaniach zawierających 10, 30, 60 lub 90 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**Podmiot odpowiedzialny**

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

220 Hafnarfjörður

Islandia

**Wytwórca**

S.C. Sindan‑Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Rumunia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego*.*

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland/Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 | **Lietuva**  UAB Teva Baltics  Tel: +370 52660203 |
| **България**  Актавис ЕАД  Teл: +359 24899585 | **Luxembourg/Luxemburg**  Actavis Group PTC ehf.  Islande/Island  Tél/Tel: +354 5503300 |
| **Česká republika**  Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  Tel: +420 251007111 | **Magyarország**  Teva Gyógyszergyár Zrt.  Tel: +36 12886400 |
| **Danmark**  Teva Denmark A/S  Tlf: +45 44985511 | **Malta**  Actavis Ltd.  Tel: +356 21693533 |
| **Deutschland**  Actavis Group PTC ehf.  Island  Tel: +354 5503300 | **Nederland**  Actavis Group PTC ehf.  IJsland  Tel: +354 5503300 |
| **Eesti**  UAB Teva Baltics Eesti filiaal  Tel: +372 6610801 | **Norge**  Teva Norway AS  Tlf: +47 66775590 |
| **Ελλάδα**  Specifar A.B.E.E.  Τηλ: +30 2118805000 | **Österreich**  ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  Tel: +43 1970070 |
| **España**  Actavis Group PTC ehf.  Islandia  Tel: +354 5503300 | | **Polska**  Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  Tel: +48 223459300 |
| **France**  Actavis Group PTC ehf.  Islande  Tél: +354 5503300 | | **Portugal**  Actavis Group PTC ehf.  Islândia  Tel: +354 5503300 |
| **Hrvatska**  Pliva Hrvatska d.o.o.  Tel: +385 13720000 | | **România**  Teva Pharmaceuticals S.R.L.  Tel: +40 212306524 |
| **Ireland**  Teva Pharmaceuticals Ireland  Tel: +353 19127700 | | **Slovenija**  Pliva Ljubljana d.o.o.  Tel: +386 15890390 |
| **Ísland**  Actavis Group PTC ehf.  Sími: +354 5503300 | | **Slovenská republika**  TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  Tel: +421 257267911 |
| **Italia**  Actavis Group PTC ehf.  Islanda  Tel: +354 5503300 | | **Suomi/Finland**  Teva Finland Oy  Puh/Tel: +358 201805900 |
| **Κύπρος**  Specifar A.B.E.E.  Ελλάδα  Τηλ: +30 2118805000 | | **Sverige**  Teva Sweden AB  Tel: +46 42121100 |
| **Latvija**  UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  Tel: +371 67323666 | | **United Kingdom**  Actavis UK Limited  Tel: +44 1271385257 |

**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>