

## **VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Imatinib Actavis Group przeznaczone do publicznej wiadomości**

### **VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby**

#### **Przewlekła białaczka szpikowa (CML)**

Przewlekła białaczka szpikowa (CML, ang. *chronic myeloid leukaemia*) jest rodzajem nowotworu, który ma swój początek w komórkach krwiotwórczych szpiku kostnego. Wiąże się z powstaniem nieprawidłowego chromosomu, który określa się mianem chromosomu Filadelfia.

CML odpowiada za 15% przypadków białaczek u dorosłych i mniej niż 5% wszystkich przypadków białaczek u dzieci. W przypadku dzieci i młodzieży CML występuje najczęściej u starszej młodzieży. CML przechodzi przez 3 odrębne fazy: przewlekłą, akceleracji i blastyczną. Od początkowego dość powolnego etapu (faza przewlekła), przeciętnie w ciągu od 3 do 5 lat choroba przechodzi w białaczkę ostrą (faza blastyczna), która stopniowo postępując, zagraża życiu.

W fazie przewlekłej jedynym znanym sposobem leczenia jest przeszczep szpiku kostnego (BMT, ang. *bone-marrow transplantation*). Niewielu pacjentów (10–15%) może jednak przejść ten zabieg, a sam przeszczep wiąże się z wysokim ryzykiem zgonu.

Leki, takie jak inhibitory kinaz tyrozynowych, na przykład imatynib, zrewolucjonizowały proces leczenia pacjentów z CML.

#### **Ostra białaczka limfoblastyczna (PH+ALL, ang. *acute lymphoblastic leukaemia*)**

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL) jest takim rodzajem białaczki, w którym liczba niektórych nietypowych krwinek białych (zwanymi limfoblastami) zaczyna rosnąć w sposób niekontrolowany. ALL można odróżnić od innych nowotworów układu limfatycznego między innymi poprzez charakterystyczną genetyczną mutację komórek. ALL odpowiada za 20% przypadków ostrej białaczki u dorosłych.

Jedyną potencjalnie skuteczną metodą leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej jest przeszczep komórek macierzystych (od dawcy lub samego pacjenta), szczególnie w porównaniu z chemioterapią. Rozwiązanie to jest często jednak niemożliwe z powodu braku odpowiedniego dawcy lub innych czynników ryzyka, takich jak wiek. Przyjmuje się, że trzyletni okres przeżywalności może osiągnąć 40% pacjentów.

Pomimo iż cykle standardowej chemioterapii mają wysoki wskaźnik skuteczności, ogólna średnia przeżywalność pacjentów wynosi około roku. Chemioterapia w przypadku ALL wiąże się również z wysokim ryzykiem zgonu, szczególnie w przypadku osób starszych.

**Choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD, ang. *myelodysplastic/myeloproliferative diseases*)**

MDS/MPD to choroby nowotworowe, które charakteryzuje ograniczony wybór metod leczenia. Przyjmuje się, że przeszczep szpiku kostnego jest jedynym zabiegiem, który zmienia naturalny przebieg choroby. Średnia przeżywalność w większości przypadków wynosi 20–40 miesięcy.

Nie ma jedynej skutecznej chemioterapii w przypadku chorób mielodysplastycznych/mieloproliferacyjnych. Stosowano różne schematy chemioterapii, które przynosiły jedynie niewielki sukces (hydroksymocznik, 5-azacytydina, etopozyd, topotekan, idarubicyna, w tym imatynib).

Imatynib może być przydatny w wywoływaniu remisji u niektórych pacjentów w celu przeprowadzenia transplantacji szpiku kostnego. Jednak, dotychczasowe doświadczenie w stosowaniu imatynibu u pacjentów z MDS/MPD jest bardzo ograniczone<sup>3</sup>.

Przewlekła białaczka szpikowa rozpoznawana jest w równym stopniu u wszystkich ras ludzkich. Wskaźnik częstości występowania u kobiet względem występowania u mężczyzn wynosi 1:1,4. Większość przypadków diagnozowanych w warunkach klinicznych dotyczy pacjentów w wieku 40-60 lat. Mieloproliferacyjne choroby nie występują często przed 20 rokiem życia i są rzadkością w dzieciństwie.

**Zaawansowany zespół hipereozynofilowy (HES, ang. *advanced hypereosinophilic syndrome*) i (lub) przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL, ang. *chronic eosinophilic leukaemia*)**

Zespół hipereozynofilowy (HES) oraz przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL) są chorobami krwi, w których liczba niektórych komórek (zwanymi eozynofilami) zaczyna rosnąć w sposób niekontrolowany. Choroby te uszkadzają wiele organów wewnętrznych, a ich objawy mogą być zarówno łagodne, jak i bardzo poważne. W przypadku diagnozy HES lub CEL należy wykluczyć inne choroby, które mogą przyczynić się do powstania zwiększonej liczby eozynofili.

Zachorowalność na rzeczywisty HES jest niska i nie stwierdza się żadnych różnic rasowych. Choroba ta częściej dotyka mężczyzn, a wskaźnik występowania u mężczyzn względem kobiet wynosi 9:1. HES najczęściej rozpoznawany jest u pacjentów w wieku 20–50 lat, ze szczytem zapadalności w 4. dekadzie życia. Zespół hipereozynofilowy rzadko występuje u dzieci. Zachorowalność na zespół hipereozynofilowy wydaje się spadać w populacji osób w wieku starszym.

**Włókniakomięsak guzowaty skóry (DFSP, ang. *dermatofibrosarcoma protuberans*)**

Włókniakomięsak guzowaty skóry (DFSP) jest rzadkim nowotworem tkanki podskórnej charakteryzującym się nadmiernym rozrostem niektórych komórek. Standardowym leczeniem w przypadku DFSP jest chirurgiczne wycięcie z dużym marginesem. Wskaźnik nawrotów jest jednak wysoki (13% do 60%).

Roczna zapadalność na DFSP we Francji wynosi 3 przypadki na milion osób. W Szwecji, rocznie u średnio 4 osób na milion zostaje zdiagnozowany DFSP. DFSP rozpoznaje się u osób wszystkich ras i w dotychczasowych raportach nie zaobserwowano przewagi w którejkolwiek z nich. Niektóre badania dotyczące włókniakomięśaka guzowatego skóry (DFSP) potwierdzają, że choroba ta występuje równie często u mężczyzn, jak i u kobiet lub z niewielką przewagą u mężczyzn. Włókniakomięśak guzowaty skóry (DFSP) zazwyczaj występuje u osób dorosłych w wieku 20–50 lat. Odnotowano nieliczne przypadki występowania DFSP u noworodków i osób starszych (80 r.ż.).

## **VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia**

### **Przewlekła białaczka szpikowa (CML)**

Standardowa terapia w przypadku CML zmieniła się po wprowadzeniu imatynibu na rynek. Leczenie imatynibem może wywołać remisję u dużego odsetka pacjentów leczonych w fazie przewlekłej. Imatynib zastąpił standardową terapię interferonem alfa (białkiem naturalnym wytwarzanym przez organizm, które pobudza układ odpornościowy do atakowania komórek nowotworowych) w początkowej fazie leczenia CML. Ta zmiana leczenia została poparta licznymi badaniami klinicznymi III fazy, w których imatynib porównano z interferonem podawanym razem z chemioterapeutycznym-cytarabiną.

Leczenie imatynibem zmieniło wyniki leczenia CML i znacznie zwiększyło całkowite przeżycie w porównaniu do terapii opartej na stosowaniu interferonu, gdzie przewidywana długość życia wynosiła 4–6 lat.

### **Ostra białaczka limfoblastyczna (Ph+ALL, ang. *acute lymphoblastic leukaemia*)**

Pomimo intensywnej chemioterapii, po której najczęściej wykonywano transplantację komórek macierzystych, prognozy dla pacjentów z Ph+ALL są słabe. Dodanie imatynibu do leczenia pierwszego rzutu może poprawić te wyniki.

Obecne zastosowanie imatynibu, w przypadku leczenia Ph+ALL, jest w głównym stopniu oparte na danych z kilku badań klinicznych. W połączeniu z innymi lekami, imatynib ma udowodnioną skuteczność w leczeniu nowo zdiagnozowanej ostrej białaczki limfoblastycznej.

### **Choroby mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD, ang. *myelodysplastic/myeloproliferative diseases*)**

Obecnie, stosowanie imatynibu w MDS/MPD opiera się głównie na wynikach jednego badania (badanie B2225), które obejmowało 185 pacjentów z różnymi zmianami nowotworowymi, wrażliwymi na imatynib. Siedmiu pacjentów zaklasyfikowano do grupy „zaburzenia mieloproliferacyjne” (nieprawidłowy wzrost komórek w szpiku kostnym). U tych pacjentów leczenie imatynibem przyniosło pozytywny efekt.

**Zaawansowany zespół hipereozynofilowy (HES, ang. *advanced hypereosinophilic syndrome*)  
lub przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL, ang. *chronic eosinophilic leukaemia*)**

Obecne stosowanie imatynibu, u pacjentów z HES, w głównym stopniu opiera się na wynikach jednego badania, które obejmowało 185 pacjentów z różnymi zmianami nowotworowymi wrażliwymi na imatynib. U 14 pacjentów z tej grupy stwierdzono HES. Pacjentom podano odpowiednio 400 mg/dobę lub 800 mg/dobę leku w przypadku obecności nowotworu krwi lub guzów litych. U tych pacjentów leczenie imatynibem przyniosło pozytywny efekt.

**Włókniakomięsak guzowaty skóry (DFSP, ang. *dermatofibrosarcoma protuberans*)**

Obecne stosowanie imatynibu, w DFSP, w głównym stopniu opiera się na wynikach jednego badania, które obejmowało 185 pacjentów z różnymi zmianami nowotworowymi wrażliwymi na imatynib. U 12 pacjentów z tej grupy stwierdzono DFSP. W tych przypadkach leczenie imatynibem przyniosło pozytywny efekt.

Największe badanie nad zastosowaniem imatynibu, u pacjentów z DFSP, przeprowadzono w 2005 roku. Do badania włączono zarówno pacjentów z miejscowo zaawansowanym guzem, jak i z przerzutami (do innych narządów). W drugiej fazie próby klinicznej imatynib podano w dawce 400 mg dwa razy na dobę 10 pacjentom z miejscowo zaawansowanym (n = 8) lub rozsianym (n = 2) DFSP. W grupie 8 pacjentów z miejscowo zaawansowanym DFSP, u 4 odnotowano całkowitą remisję i u pozostałych 4 częściową remisję.

**VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia**

Na podstawie aktualnie dostępnych danych zaobserwowano istotny brak informacji dotyczących skuteczności imatynibu w leczeniu dzieci poniżej 2. roku życia i długotrwałego zastosowania u pacjentów pediatrycznych.

**VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania**

**Istotne zidentyfikowane ryzyko**

<b>Ryzyko</b>	<b>Dostępne informacje</b>	<b>Możliwość zapobiegania</b>
Zahamowanie czynności szpiku kostnego (mielosupresja)	Leczenie pacjentów imatynibem może spowodować: - zmniejszenie liczby czerwonych krwinek lub neutrofilii (rodzaj białych krwinek) lub płytek krwi (bardzo często) - zmniejszenie liczby	W trakcie leczenia imatynibem należy regularnie wykonywać szczegółowe badania krwi. W razie konieczności można przerwać leczenie imatynibem lub zmniejszyć jego dawkę.

	<p>wszystkich typów komórek krwi (często)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gorączkę związaną ze zmniejszoną liczbą neutrofilii (rodzaj białych krwinek) (często)</li> <li>- zmniejszenie liczby limfocytów (inny rodzaj białych krwinek),</li> </ul> <p>zahamowanie szpiku kostnego (niezbyt często)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmniejszenie liczby krwinek czerwonych wywołane przez ich nietypowy rozpad przez organizm (rzadko)</li> </ul> <p>Zmniejszenie liczby komórek krwi najprawdopodobniej zależy od stopnia zaawansowania leczonej choroby. Częściej zdarza się to u pacjentów z CML w fazie akceleracji lub w fazie blastycznej niż u pacjentów z CML w fazie przewlekłej.</p>	
<p>Opuchlizna (obrzęk) i zatrzymywanie płynu w organizmie.</p>	<p>W badaniach nad imatynibem często obserwowano obrzęki, szczególnie nóg i wokół oczu. Obrzęk był jednak rzadko poważny i można było podać leki moczopędne (diuretyki) lub też inne środki lub zmniejszyć dawkę imatynibu.</p> <p>Inne działania niepożądane, takie jak wysięk w opłucnej (płyn wokół płuc), wodobrzusze (płyn w jamie brzusznej),</p>	<p>Regularne ważenie pacjentów jest szczególnie zalecane. Jeśli dojdzie do nagłego przyrostu masy ciała, należy dokładnie zbadać jego przyczynę. W razie konieczności należy zastosować działania wspierające i odpowiednie leczenie.</p>

	<p>obrzęk płuc (płyn zbierający się w płucach) i nagły przyrost masy ciała z obrzękami lub bez mogą być określone jako „zatrzymanie płynów” i są bardzo częste.</p>	
<p>Krwawienie do mózgu lub do żołądka, lub jelit (krwotoki do układu nerwowego lub żołądkowo-jelitowe)</p>	<p>Krwawienie w obrębie guza lub do żołądka lub jelit nie jest częste.</p>	<p>W przypadku krwawień u wszystkich pacjentów należy zastosować standardowe praktyki i procedury dotyczące monitorowania i leczenia.</p>
<p>„Blokada” w żołądku lub jelicie (niedrożność przewodu pokarmowego, przedziurawienie lub owrzodzenie żołądka lub jelit (perforacja żołądka lub jelita, lub owrzodzenie)</p>	<p>Może dojść do niedrożności przewodu pokarmowego, perforacji lub owrzodzenia. Rzadko pojawiają się wrzody w jamie ustnej i żołądka. Częstotliwość wystąpienia blokady żołądka i perforacji żołądkowo-jelitowych obecnie nie jest znana.</p>	<p>Reakcje zawarte w proponowanej charakterystyce produktu leczniczego.</p>
<p>Uszkodzenie wątroby (hepatotoksyczność)</p>	<p>Odnotowano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym marskość wątroby, związane ze stosowaniem imatynibu. Podczas stosowania imatynibu z dużymi dawkami chemioterapii dochodzi do zwiększenia liczby ciężkich działań niepożądanych ze strony wątroby.</p>	<p>Pacjenci przyjmujący imatynib powinni regularnie kontrolować czynność wątroby.</p>
<p>Wysypki skórne i ciężkie reakcje skórne</p>	<p>Wysypki skórne są często zgłaszane. Należą do nich zapalenia skóry, egzema, zaczerwienienie (rumień), wysypki czyrakopodobne.</p>	<p>Reakcje zawarte w proponowanej charakterystyce produktu leczniczego.</p>

	<p>Niektóre ciężkie reakcje skórne są rzadko zgłaszane.</p> <p>Zaobserwowano również inne reakcje skórne, ale ich częstotliwość nie jest znana.</p>	
Niski poziom hormonów tarczycy (niedoczynność tarczycy, hipotyreoza)	Odnotowano przypadki niedoczynności tarczycy u pacjentów stosujących imatynib, przyjmujących lewotyroksynę z powodu częściowo lub całkowicie usuniętego gruczołu tarczycy.	Regularne badania krwi w celu oznaczenia stężenia hormonu tyreotropowego – TSH (stymulującego tarczycę).
Niski poziom fosforanów we krwi (hipofosfatemia)	Hipofosfatemia może pojawić się nieczęsto u pacjentów leczonych imatynibem.	Reakcje zawarte są w proponowanej charakterystyce produktu leczniczego.
Niewydolność serca	Problemy z sercem mogą pojawiać się nieczęsto (niewydolność serca) lub rzadko (zawał serca, ból w klatce piersiowej) u pacjentów z chorobami serca, ryzykiem wystąpienia niewydolności serca lub z niewydolnością nerek w wywiadzie lub u pacjentów z objawami niewydolności serca lub nerek.	Pacjenci z chorobami serca, czynnikami ryzyka niewydolności serca lub z wcześniej przebytą niewydolnością nerek powinni przechodzić szczegółowe kontrole. Każdy pacjent z oznakami lub objawami niewydolności serca lub nerek powinien być badany i leczony.
Niewydolność nerek	Niewydolność nerek była odnotowywana nieczęsto w badaniach z udziałem pacjentów przyjmujących imatynib.	U pacjentów z uszkodzeniem nerek leczenie należy rozpocząć od najniższej dawki początkowej. W przypadku pacjentów z poważnym uszkodzeniem nerek leczenie należy prowadzić ostrożnie. W razie konieczności dawkę można

		zmniejszyć.
Ciężkie działania niepożądane dotyczące płuc i oddychania	<p>Zaburzenia czynności płuc, takie jak zwłóknienie płuc (uszkodzenie płuc przyczyniające się do powstania duszności), nadciśnienie tętnicze płuc (podwyższone ciśnienie krwi w płucach), krwotoki płucne (krwawienie z płuc) to rzadko występujące działania niepożądane związane ze stosowaniem imatynibu.</p> <p>Częstość występowania niewydolności płuc czy chorób śródmiąższowych płuc (choroba dotykająca tkankę i przestrzeń wokół pęcherzyków płucnych) nie jest znana. Odnotowano przypadki zgonu osób z zaawansowaną chorobą, ciężką infekcją, dużym zmniejszeniem liczby neutrofilii (rodzaj białych krwinek) czy z innymi poważnymi chorobami.</p>	Reakcje zawarte są w proponowanej charakterystyce produktu leczniczego.
Nieprawidłowy rozpad tkanki mięśniowej, który może prowadzić do uszkodzenia nerek (rabdomioliza) oraz bólu i osłabienia mięśni (miopatia)	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, takie jak rabdomioliza/miopatia są rzadkimi reakcjami związanymi ze stosowaniem imatynibu.	Reakcje zawarte są w charakterystyce produktu leczniczego.
Krwawienie z jajnika i krwawiąca torbiel jajnika	Krwawienie z jajnika i krwawiąca torbiel jajnika to rzadkie reakcje związane ze stosowaniem imatynibu.	Reakcje zawarte są w proponowanej charakterystyce produktu leczniczego.
Powikłania, które mogą pojawić się po leczeniu nowotworu,	Zespół rozpadu guza zdarza się rzadko u osób leczonych	Z powodu możliwości wystąpienia zespołu rozpadu



<p>wywołane przez produkty rozpadu umierających komórek nowotworowych (zespół rozpadu guza)</p>	<p>imatynibem. Częstotliwość krwawienia z guza/śmierci komórek guza nie jest znana.</p>	<p>guza (ang. TIS) zalecane jest przeciwdziałanie odwodnieniu i wysokim stężeniom kwasu moczowego we krwi przed podaniem imatynibu.</p>
<p>Opóźnienie wzrostu (wolniejszy niż normalny wzrost) u dzieci</p>	<p>Odnotowano przypadki opóźnienia wzrostu u dzieci i nastolatków, które leczone były imatynibem.</p>	<p>Zaleca się dokładne kontrolowanie wzrostu dzieci, które otrzymały imatynib.</p>
<p>Interakcje z lekami znanymi jako silne inhibitory CYP3A4</p>	<p>Leki znane jako silne inhibitory CYP3A4 mogą zwiększyć ilość imatynibu we krwi. Przykłady silnych inhibitorów CYP3A4 to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- niektóre leki stosowane w leczeniu HIV/AIDS oraz wirusowego zapalenia wątroby typu C (takie jak indynawir, lopinawir/rytonawir, rytonawir, sakwinawir, telaprewir, nelfinawir, boceprewir);</li> <li>- niektóre leki stosowane w leczeniu infekcji grzybiczych (takie jak ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, worykonazol);</li> <li>- niektóre antybiotyki (takie jak erytromycyna, klarytromycyna i telitromycyna).</li> </ul>	<p>Imatynib w połączeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 należy stosować z ostrożnością.</p>
<p>Interakcje z lekami znanymi jako silne induktory CYP3A4</p>	<p>Leki znane jako silne induktory CYP3A4 mogą zmniejszyć ilość imatynibu we krwi, czy doprowadzić do nieskuteczności leczenia.</p>	<p>Należy unikać jednoczesnego stosowania imatynibu i silnych induktorów CYP3A4</p>

	Przykłady silnych induktorów CYP3A4 to: deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital, fosfenytoina, prymidon i <i>Hypericum perforatum</i> (znany jako dziurawiec zwyczajny).	
Interakcje z lekami, które usuwane są z organizmu z udziałem określonego enzymu chemicznego (CYP3A4)	Imatynib może zwiększać stężenie we krwi leków, które usuwane są z organizmu z udziałem określonego enzymu chemicznego (CYP3A4). Przykłady takich leków to: benzodiazepiny, antagoniści kanału wapniowego, niektóre inhibitory reduktazy HMG CoA (tj. statyny).	Jednoczesne stosowanie imatynibu i leków usuwanych przez organizm z udziałem określonego enzymu chemicznego (CYP3A4) należy uważnie kontrolować.
Ponowne pojawienie się wirusowego zapalenia wątroby typu B (stan zapalny wątroby powodujący żółknięcie skóry lub oczu)	Imatynib może powodować nawrót wirusowego zapalenia wątroby typu B u pacjentów, którzy przebyli tę chorobę w przeszłości. Powikłanie może prowadzić do całkowitej utraty czynności wątroby, przeszczepienia wątroby lub zgonu.	Należy wykonać badania krwi pod kątem wirusowego zapalenia wątroby typu B przed rozpoczęciem leczenia imatynibem, skonsultować się ze specjalistą w zakresie chorób wątroby, a po rozpoczęciu leczenia należy ściśle monitorować pacjentów.
Upośledzenie czynności nerek przy stosowaniu imatynibu przez długi okres czasu	Długoterminowe stosowanie imatynibu może wpłynąć na normalną czynność nerek.	Pacjenci powinni skonsultować się ze swoim lekarzem przed rozpoczęciem leczenia imatynibem.

### Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko)
Nowotwór wtórny	W badaniach odnotowano przypadki nowotworów wtórnych. Dotyczyły one nerek,

	pęcherza moczowego, cewki moczowej (przewód odprowadzający mocz na zewnątrz), napletka, łechtaczki, jelita cienkiego, przytarczyc, nadnerczy i żołądka.
Tworzenie się małych zakrzepów krwi wewnątrz naczyń krwionośnych w całym ciele (zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego)	Ta reakcja nie została wymieniona w proponowanej charakterystyce produktu leczniczego.  Na obecnym etapie nie udowodniono, że imatynib może wywoływać taki problem.
Niski poziom glukozy we krwi (hipoglikemia)	Ta reakcja nie została wymieniona w proponowanej charakterystyce produktu leczniczego.  Na obecnym etapie nie udowodniono, że imatynib może wywoływać taki problem.
Myśli samobójcze (ryzyko samobójstwa)	Ta reakcja nie została wymieniona w proponowanej charakterystyce produktu leczniczego.  Na obecnym etapie nie udowodniono, że imatynib może wywoływać taki problem.
Stosowanie podczas ciąży i wpływ na ciążę	Jest tylko niewiele dostępnych danych odnoszących się do stosowania imatynibu przez kobiety w ciąży. Badania przeprowadzone na zwierzętach udowodniły jednak toksyczność reprodukcyjną, ale ewentualne ryzyko dla płodu nie jest znane.
Interakcje z lekami, które usuwane są z organizmu z udziałem poszczególnych enzymów chemicznych (CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6)	Badania laboratoryjne (np. testy probówkowe) wykazały, że imatynib może zwiększyć stężenia we krwi leków, które usuwane są z organizmu z udziałem poszczególnych enzymów chemicznych (CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6).
Interakcje z paracetamolem	Badania laboratoryjne (np. testy probówkowe) wykazały, że imatynib spowalnia metabolizm paracetamolu. Spowolnienie to nie zostało

	jeszcze zaobserwowane w organizmie człowieka.
--	-----------------------------------------------

### Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne informacje
Dzieci i nastolatki: długa obserwacja	<p><u>Opóźnienie wzrostu</u></p> <p>Odnotowano przypadki opóźnienia wzrostu u dzieci i nastolatków, które leczone były imatynibem. Długofalowe skutki stosowania imatynibu przez dłuższy czas i jego wpływ na wzrost dzieci nie są znane.</p> <p><u>Wtórny nowotwór złośliwy u osób, które były wcześniej leczone z powodu raka</u></p> <p>Wtórne nowotwory złośliwe (nowy nowotwór, który powstaje w wyniku wcześniejszego leczenia radiologicznego lub chemioterapii) zostały zaobserwowane w badaniach przedklinicznych. Główne narządy dotknięte guzem to nerki, pęcherz moczowy, cewka moczowa (przewód odprowadzający moc), genitalia (napletek i lechtaczka), jelito cienkie, przytarczyce (małe gruczoły znajdujące się w szyi, produkujące parathormon), nadnercza (gruczoły położone nad nerkami) i żołądek.</p>
Dzieci poniżej 2 roku życia.	Nie ma danych dotyczących dzieci poniżej drugiego roku życia, u których przeprowadzono leczenie.
Uszkodzenie nerek	<p>Imatynib i jego metabolity (substancje powstałe w wyniku jego rozkładu przez organizm) nie są w dużym stopniu wydzielane przez nerki.</p> <p>Pacjenci ze zdiagnozowaną łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek zdają się mieć wyższe stężenie leku w osoczu krwi (płynna część krwi) niż pacjenci, u których nerki funkcjonują prawidłowo.</p>

	<p>Wydalanie wolnych cząsteczek leku (niezwiązanych z białkiem w osoczu) jest przypuszczalnie podobne u pacjentów z niewydolnością nerek, jak i u osób, których nerki funkcjonują normalnie, gdyż nerki są jedynie mniejszą drogą eliminacji imatynibu. Pacjenci z niewydolnością nerek powinni otrzymywać minimalną dawkę początkową. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek leczenie należy prowadzić ostrożnie. W przypadku nietolerancji dawkę można zmniejszyć.</p>
Uszkodzenie wątroby	<p>Imatynib jest głównie metabolizowany w wątrobie. Pacjenci z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby powinni otrzymywać minimalną zalecaną dawkę w wysokości 400 mg na dobę. W przypadku nietolerancji, dawkę można zmniejszyć.</p>
Osoby w podeszłym wieku	<p>Farmakokinetyka leku (proces, w wyniku którego lek jest wchłaniany, dystrybuowany, metabolizowany i eliminowany) nie została jednoznacznie zbadana w przypadku osób w podeszłym wieku. Nie zaobserwowano żadnych istotnych różnic farmakokinetycznych związanych z wiekiem u dorosłych pacjentów w badaniach klinicznych, do których włączono ponad 20% pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Nie ma szczególnych zaleceń określających dawkę leku w przypadku osób w podeszłym wieku.</p>

#### **VI.2.5. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń**

Wszystkie produkty lecznicze posiadają charakterystyki produktów leczniczych (ChPL), które dostarczają lekarzom, farmaceutom i fachowym pracownikom opieki zdrowotnej szczegółów, w jaki sposób stosować produkt leczniczy, informują o zagrożeniach i zaleceniach dotyczących ich

minimalizacji. Skrócona wersja tego dokumentu, napisana potocznym językiem, dostarczana jest w formie ulotki dla pacjenta. Działania przedstawione w tych dokumentach są znane jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Dodatkowo, lek ten posiada szczególne warunki i ograniczenia dotyczące jego bezpiecznego i skutecznego stosowania (dodatkowe środki minimalizacji ryzyka). Sposób dostarczenia komunikatu skierowanego do fachowych pracowników ochrony zdrowia (DHPC) w każdym z krajów będzie zależęć od uzgodnień pomiędzy podmiotem odpowiedzialnym a władzami na szczeblu krajowym.

Te dodatkowe środki minimalizacji ryzyka dotyczą poniższego zagrożenia:

**Ponowne pojawienie się wirusowego zapalenia wątroby typu B (stan zapalny wątroby powodujący żółknięcie skóry lub oczu) (Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B)**

**Środek minimalizacji ryzyka: Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia (DHPC)**

Cel i uzasadnienie:

Aby podkreślić ryzyko reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz w celu poinformowania pracowników ochrony zdrowia w zakresie właściwego stosowania leku, ograniczeń jego wskazań. U pacjentów, którzy są przewlekłymi nosicielami tego wirusa dochodziło do reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B po tym, jak pacjenci ci otrzymali inhibitory kinazy tyrozynowej BCR-ABL. W niektórych przypadkach dochodziło do ostrej niewydolności wątroby lub piorunującego zapalenia wątroby, a w konsekwencji do przeszczepienia wątroby lub do zgonu pacjenta.

Komunikat bezpieczeństwa będzie dystrybuowany w celu zminimalizowania ryzyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B w uzgodnieniu z właściwymi organami krajowymi, przy czym komunikat ten będzie informować o konieczności wykonywania u pacjentów testów na obecność zakażenia HBV przed rozpoczęciem leczenia imatynibem, konieczności skonsultowania się ze specjalistami z zakresu chorób wątroby w przypadku rozpoczęcia leczenia pacjenta z dodatnim wynikiem badania w kierunku zakażenia wirusem HBV, jak również o potrzebie ścisłego monitorowania tych pacjentów.

**VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu**

Nie dotyczy.

**VI.2.7. Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznych**

Istotne zmiany wprowadzane z biegiem czasu w planie zarządzania ryzykiem

<b>Wersja dokumentu</b>	<b>Data</b>	<b>Zagadnienie dotyczące bezpieczeństwa</b>	<b>Komentarze</b>
-------------------------	-------------	---------------------------------------------	-------------------

1.0	12-06-2014	<p><u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u></p> <p>Mielosupresja</p> <p>Obrzęk i zatrzymanie płynów</p> <p>Krwotoki do ośrodkowego układu nerwowego lub żołądkowo-jelitowe</p> <p>Niedrożność układu pokarmowego, perforacja lub owrzodzenie</p> <p>Hepatotoksyczność</p> <p>Wysypki skórne i ostre reakcje skórne</p> <p>Niedoczynność gruczołu tarczowego</p> <p>Hypofosfatemia</p> <p>Niewydolność serca</p> <p>Ostra niewydolność nerek</p> <p>Ostre niepożądane reakcje ze strony układu oddechowego</p> <p>Rabdomioliza i miopatia</p> <p>Krwawienie z jajnika i krwawiąca torbiel jajnika</p> <p>Zespół rozpadu guza</p> <p>Opóźnienie wzrostu u dzieci</p> <p>Interakcje z silnymi inhibitorami CYP3A4</p> <p>Interakcje z silnymi induktorami CYP3A4</p> <p>Interakcje z lekami eliminowanymi przez CYP3A4</p> <p><u>Istotne potencjalne ryzyko</u></p> <p>Wtórne nowotwory złośliwe u osób, które były wcześniej leczone z powodu raka</p> <p>Zespół rozsianego wykrzepiania</p>	
-----	------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		<p>śródnaczyniowego</p> <p>Hipoglikemia</p> <p>Ryzyko samobójstwa</p> <p>Tolerancja podczas ciąży i wpływ na ciążę</p> <p>Interakcje z lekami eliminowanymi przez CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6</p> <p>Interakcje z acetaminofenem/paracetamolem</p> <p><u>Brakujące informacje</u></p> <p>Pacjenci pediatryczni: obserwacja długoterminowa</p> <p>Pacjenci pediatryczni poniżej 2 roku życia</p> <p>Niewydolność nerek</p> <p>Niewydolność wątroby</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku</p>	
1.1	17-09-2015	<p><u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u></p> <p>Mielosupresja</p> <p>Obrzęk i zatrzymanie płynów</p> <p>Krwotoki do ośrodkowego układu nerwowego lub żołądkowo-jelitowe</p> <p>Niedrożność układu pokarmowego, perforacja lub owrzodzenie</p> <p>Hepatotoksyczność</p> <p>Wysypki skórne i ostre reakcje skórne</p> <p>Niedoczynność gruczołu tarczowego</p> <p>Hypofosfatemia</p> <p>Niewydolność serca</p> <p>Ostra niewydolność nerek</p>	



		<p>Ostre niepożądane reakcje ze strony układu oddechowego</p> <p>Rabdomioliza i miopatia</p> <p>Krwawienie z jajnika i krwawiąca torbiel jajnika</p> <p>Zespół rozpadu guza</p> <p>Opóźnienie wzrostu u dzieci</p> <p>Interakcje z silnymi inhibitorami CYP3A4</p> <p>Interakcje z silnymi induktorami CYP3A4</p> <p>Interakcje z lekami eliminowanymi przez CYP3A4</p> <p><u>Istotne potencjalne ryzyko</u></p> <p>Wtórne nowotwory złośliwe u osób, które były wcześniej leczone z powodu raka</p> <p>Zespół rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego</p> <p>Hipoglikemia</p> <p>Ryzyko samobójstwa</p> <p>Tolerancja podczas ciąży i wpływ na ciążę</p> <p>Interakcje z lekami eliminowanymi przez CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6</p> <p>Interakcje z acetaminofenem/paracetamolem</p> <p><u>Brakujące informacje</u></p> <p>Pacjenci pediatryczni: obserwacja długoterminowa</p> <p>Pacjenci pediatryczni poniżej 2 roku życia</p> <p>Niewydolność nerek</p>	
--	--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

		Niewydolność wątroby Pacjenci w podeszłym wieku	
2.0	25-11-2016	<u>Istotne zidentyfikowane ryzyko</u> Mielosupresja Obrzęk i zatrzymanie płynów Krwotoki do ośrodkowego układu nerwowego lub żołądkowo-jelitowe Niedrożność układu pokarmowego, perforacja lub owrzodzenie Hepatotoksyczność Wysypki skórne i ostre reakcje skórne Niedoczynność gruczołu tarczowego Hypofosfatemia Niewydolność serca Ostra niewydolność nerek Ostre niepożądane reakcje ze strony układu oddechowego Rabdomioliza i miopatia Krwawienie z jajnika i krwawiąca torbiel jajnika Zespół rozpadu guza Opóźnienie wzrostu u dzieci Interakcje z silnymi inhibitorami CYP3A4 Interakcje z silnymi induktorami CYP3A4 Interakcje z lekami eliminowanymi przez CYP3A4 Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B Niewydolność nerek przy długotrwałym stosowaniu	Dodano dwa nowe zidentyfikowane zagrożenia do listy zagadnień dotyczących bezpieczeństwa (reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B i niewydolność nerek przy długotrwałym stosowaniu). Wprowadzono ponadto bezpośredni przekaz skierowany do pracowników służby zdrowia (DHPC) dotyczący ryzyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B.

		<p><u>Istotne potencjalne ryzyko</u></p> <p>Wtórne nowotwory złośliwe u osób, które były wcześniej leczone z powodu raka</p> <p>Zespół rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego</p> <p>Hipoglikemia</p> <p>Ryzyko samobójstwa</p> <p>Tolerancja podczas ciąży i wpływ na ciążę</p> <p>Interakcje z lekami eliminowanymi przez CYP2C9, CYP2C19 i CYP2D6</p> <p>Interakcje z acetaminofenem/paracetamolem</p> <p><u>Brakujące informacje</u></p> <p>Pacjenci pediatryczni: obserwacja długoterminowa</p> <p>Pacjenci pediatryczni poniżej 2 roku życia</p> <p>Niewydolność nerek</p> <p>Niewydolność wątroby</p> <p>Pacjenci w podeszłym wieku</p>	
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--