

VI.2. Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dotyczącego produktu leczniczego Imatynib Synthron przeznaczone do wiadomości publicznej

VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Białaczka

Białaczka to rak białych krwinek. Białe krwinki pomagają zwykle organizmowi w walce z infekcją¹¹. Białe krwinki są produkowane i występują w szpiku kostnym, który stanowi miękką, wewnętrzną część niektórych kości. W większości rodzajów białaczki szpik kostny produkuje nieprawidłowe białe krwinki. Zbyt duża liczba nieprawidłowych białych krwinek sprawia, że szpik kostny nie produkuje dostatecznej ilości zdrowych komórek krwi³.

Białaczka jest 10. najczęściej występującym rodzajem raka w Wielkiej Brytanii, stanowiąc około 2% wszystkich przypadków raka. W 2009 r. w Wielkiej Brytanii białaczkę zdiagnozowano u około 8300 osób, w tym u 460 dzieci poniżej 15. roku życia. Ponad 8 z 10 wszystkich nowych przypadków białaczki diagnozuje się u osób w wieku 50 lat lub starszych, a około połowa przypadków dotyczy osób w wieku 70 lat lub starszych⁴.

Przewlekła białaczka szpikowa (ang. chronic myeloid leukaemia, CML) to postać białaczki, która polega na niekontrolowanym przyroście określonych białych krwinek (zwanymi mielocytami lub granulocytami)¹¹. CML jest rzadką chorobą, występującą u jednego na sześciu pacjentów chorych na białaczkę w Wielkiej Brytanii⁴. Każdego roku w Wielkiej Brytanii diagnozuje się około 630 przypadków CML⁵. Znaczna większość przypadków występuje u osób dorosłych. Choroba występuje najczęściej u osób starszych. Mężczyźni chorują na nią nieznacznie częściej niż kobiety³. Jeśli pacjent był w przeszłości leczony radioterapią z powodu innej choroby nowotworowej, to ryzyko rozwoju CML może być większe. Ryzyko zachorowania na CML jest wyższe wśród osób o obniżonej odporności po przeszczepie lub na skutek działania wirusa HIV lub AIDS. Długotrwałe zapalenie jelita grubego (wrzodziejące zapalenie jelita grubego) również może powodować wzrost ryzyka. Inne czynniki, jak np. otyłość, również mogą mieć nieznaczny wpływ na ryzyko zachorowania na CML³. U większości chorych z CML występuje zmiana genetyczna (translokacja chromosomowa) zwana chromosomem Philadelphia (*bcr-abl*)⁵. Chromosom Philadelphia sprawia, że komórka produkuje nieprawidłowe białko Bcr-Abl – rodzaj białka zwany kinazą tyrozynową, który „zachęca” komórki białaczkowe do wzrostu i namnażania. To właśnie ta zmiana chromosomowa jest przyczyną CML. Chromosom Philadelphia nie jest przekazywany dzieciom przez rodziców^{5,23}.

Ostra białaczka limfoblastyczna (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) to postać białaczki, która polega na niekontrolowanym przyroście określonych białych krwinek (zwanymi limfoblastami)¹¹. Limfocyty te nie są całkowicie rozwinięte i są niezdolne do prawidłowego funkcjonowania. Dlatego też ponieważ zdrowe białe krwinki pomagają zwalczać infekcje, pacjenci z ALL, których białe krwinki są nieprawidłowe, są bardziej narażeni na infekcje. ALL jest dosyć rzadką chorobą, występującą u jednego na sześciu pacjentów chorych na białaczkę w Wielkiej Brytanii⁴. Jest jednak najczęstszym rodzajem białaczki spotykanym u dzieci. Częściej występuje u pacjentów płci męskiej niż żeńskiej. Niektóre czynniki mogą zwiększać ryzyko zachorowań na ALL² – głównym z tych czynników jest ekspozycja na silne promieniowanie. Wśród osób, które przetrwały wybuchy bomb atomowych w Japonii, białaczka była obserwowana znacznie częściej niż ma to miejsce normalnie. Do innych potencjalnych czynników ryzyka zalicza się ekspozycję na benzen, wcześniejszą chemioterapię, niektóre choroby genetyczne oraz wirusa zwanego wirusem ludzkiej białaczki z komórek T, który

zwiększa ryzyko rozwoju rzadkiego typu T-komórkowej białaczki ALL u dorosłych². U mniej więcej jednej na cztery osoby dorosłe z ALL obserwuje się obecność białka nowotworowego Bcr-Abl powstałego na skutek aberracji chromosomowej Philadelphia¹⁴.

Nowotwory mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD) odznaczają się cechami zarówno **zespołów mielodysplastycznych (ang. myelodysplastic syndrome, MDS)** i **zaburzeń mieloproliferacyjnych (ang. myeloproliferative disorder, MPD)**.

W przypadku MDS komórki macierzyste krwi nie dojrzewają do postaci zdrowych komórek krwi. Niedojrzałe komórki, zwane blastami, nie funkcjonują prawidłowo i obumierają w szpiku kostnym lub wkrótce po przeniknięciu do krwi. W rezultacie w krwi znajduje się mniej zdrowych komórek. MDS występuje najczęściej u osób pomiędzy 65. i 70. rokiem życia. Tylko jedna na pięć osób (20%) z MDS to pacjenci poniżej 50. roku życia⁶. Istnieją czynniki zwiększające ryzyko rozwoju MDS. Jednym z nich jest ekspozycja na substancję chemiczną znaną jako benzen. Rzadziej MDS rozwija się na skutek radioterapii lub chemioterapii stosowanej w leczeniu raka. Mówimy wtedy o wtórnej chorobie MDS wywołanej terapią⁶.

W przypadku MPD większa niż normalnie liczba komórek macierzystych przekształca się w jeden lub więcej rodzajów dojrzałych komórek krwi (blastów), a całkowita liczba komórek krwi stopniowo rośnie. To rzadka przypadłość, która zwykle rozwija się powoli przez wiele lat. Większość przypadków diagnozuje się u osób powyżej 60. roku życia⁹.

Istnieją różne rodzaje zespołów MDS/MPD. Trzy główne rodzaje to przewlekła białaczka mielomonocytoza (ang. chronic myelomonocytic leukaemia, CMML), młodzieńcza białaczka mielomonocytoza (ang. juvenile myelomonocytic leukaemia, JMML) i atypowa przewlekła białaczka szpikowa (ang. atypical chronic myelogenous leukaemia, aCML). Jeżeli choroba MDS/MPD nie odpowiada żadnemu z tych rodzajów, mówimy o nieokreślonym zespole MDS/MPD. MDS/MPD może rozwinąć się do ostrej postaci białaczki²⁵.

Zespół hipereozynofilowy (ang. hypereosinophilic syndrome, HES) i/lub przewlekła białaczka eozynofilowa (ang. chronic eosinophilic leukaemia, CEL). To choroby krwi polegające na niekontrolowanym przyroście określonych komórek krwi (zwanymi eozynofilami)¹¹. Z biegiem czasu duża liczba eozynofili przenika do różnych tkanek, wywołując stan zapalny i w rezultacie prowadząc do uszkodzenia organów, atakując najczęściej skórę, płuca, serce, krew i układ nerwowy. Nieleczony zespół HES może zagrażać życiu. HES może rozwinąć się u każdego, ale częściej występuje u mężczyzn, zwykle pomiędzy 20. i 50. rokiem życia. Objawy HES są różne, w zależności od zajętej części ciała. Objawy skórne obejmują między innymi swędzenie i wysypki. W przypadku zajęcia płuc może występować duszność i kaszel²⁰.

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumours, GIST). GIST to nowotwory żołądka i jelit. Ich przyczyną jest niekontrolowany przyrost komórek tkanek podporowych tych organów¹¹. Szacuje się, że każdego roku w Stanach Zjednoczonych diagnozuje się od 3300 do 6000 nowych przypadków GIST²⁴. Nowotwory GIST występują równomiernie we wszystkich regionach geograficznych i grupach etnicznych oraz wśród kobiet i mężczyzn²⁴. Większość przypadków GIST obserwuje się u pacjentów pomiędzy 50. i 80. rokiem życia²⁴. Znaczna większość nowotworów GIST ma charakter sporadyczny, ale zdarzają się rzadkie rodzinne formy przypisywane charakterystycznym dziedzicznym mutacjom genu *KIT* (lub, rzadko, genów kodujących dehydrogenazę bursztynianową w zespole Carneya-Stratakisa)²⁴. Rodzinne nowotwory GIST mogą występować w postaci mnogich guzów pierwotnych²⁴. W około 85% przypadków GIST obserwuje się mutacje genów *KIT* lub *PDGFRA*, których rezultatem jest ciągła aktywność odpowiadających im cząsteczek. Cząsteczki

te, zwane receptorowymi kinazami tyrozynowymi, odgrywają zasadniczą rolę w rozwoju GIST (patogeneza)²⁴. Nowotwory GIST mogą występować w dowolnym miejscu przewodu pokarmowego, ale najczęściej występują w żołądku lub jelicie cienkim²⁴. Objawy obserwowane u pacjentów z GIST różnią się w zależności od lokalizacji anatomicznej, rozmiaru i agresywności guza. Najczęstszym objawem GIST jest krwawienie z przewodu pokarmowego²⁴. W *Podręczniku Klasyfikacji Nowotworów Amerykańskiej Połączonej Komisji ds. Raka* można znaleźć następujące przybliżone wartości dotyczące umiejscowienia: żołądek (60%), jelito cienkie (30%), odbytnica (3%), okrężnica (1-2%), przełyk (<1%), sieć/krezka (rzadko)²⁴. Rzadziej nowotwory GIST mogą wystąpić w wyrostku robaczkowym, pęcherzyku żółciowym, trzustce, przestrzeni zaotrzewnowej oraz tkankach przypochwowych i wokół prostaty. Około od 20% do 25% nowotworów GIST w żołądku i od 40% do 50% nowotworów GIST w jelicie cienkim ma agresywny charakter kliniczny²⁴. Szacuje się, że u około 10% do 25% pacjentów występuje choroba przerzutowa²⁴. Przerzutowy lub nieoperacyjny nowotwór GIST jest chorobą śmiertelną, odznaczającą się bardzo słabą odpowiedzią na chemioterapię i średnim okresem przeżycia wynoszącym w przybliżeniu 20 miesięcy³².

Włóknakiomęsak guzowaty skóry (ang. dermatofibrosarcoma protuberans, DFSP). DFSP jest nowotworem tkanek podskórnych, w których następuje niekontrolowany przyrost niektórych komórek¹¹. Szacuje się, że DFSP występuje u jednej na 10 000 osób, a każdego roku chorobę diagnozuje się u 200 000 pacjentów²⁹. DFSP może występować sporadycznie w dowolnym wieku, również w okresie niemowlęcym i dzieciństwie, ale najczęściej dotyczy osób pomiędzy 10. i 50. rokiem życia²⁹. Większość przypadków DFSP (85-90%) ma charakter „łagodny” (o niskim stopniu złośliwości), podczas gdy reszta jest klasyfikowana jako agresywne „włóknakiomęsaki o wysokim stopniu złośliwości”²⁹. Zmiany przybierają zwykle postać zgrubiałych, różowych lub fioletowo-czerwonych mas płytkowych lub guzkowatych na tułowiu, kończynach lub głowie i szyi. Przyrost następuje zwykle powoli, a zmiany infiltrują miejscowo głębiej położone tkanki, na skutek czego występuje tendencja do ich nawrotu po wycięciu. Przerzuty są jednak rzadkie²⁹. Ponad 90% przypadków DFSP wiąże się z nieprawidłową produkcją płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. platelet-derived growth factor, PDGF)²⁹.

VI.2.2 Podsumowanie korzyści z leczenia

Imatynib jest inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej. Oznacza to, że blokuje określone enzymy zwane kinazami tyrozynowymi. Enzymy te występują w niektórych receptorach na powierzchni komórek nowotworowych, w tym również w receptorach uczestniczących w stymulacji tych komórek do niekontrolowanych podziałów. Blokując te receptory, imatynib pomaga kontrolować podział komórek¹². Informacje dotyczące skuteczności imatynibu u pacjentów z Ph-dodatnią (Ph+) chorobą CML, Ph+ ALL, MDS/MPD, HES i/lub CEL, GIST oraz DFSP podsumowano poniżej. Streszczono również terapie alternatywne.

Przewlekła białaczka szpikowa (CML)

Preferowaną metodą leczenia większości pacjentów z CML jest imatynib, który jest rodzajem „terapii biologicznej” (lekiem wyprodukowanym z żywych organizmów lub ich produktów³¹); imatynib jest inhibitorem kinaz tyrozynowych takich jak Bcr-Abl^{8,11}. Większość pacjentów dobrze reaguje na to leczenie, a CML pozostaje pod kontrolą przez wiele lat. Niektórzy pacjenci cierpią jednak na chorobę CML, która nie odpowiada na ten lek lub uodparnia się na niego po pewnym czasie. Jeśli imatynib nie działa u pacjenta, dostępne są inne nowsze terapie biologiczne – dasatynib i nilotynib. Inne metody kontroli CML obejmują chemioterapię lub terapię biologiczną z użyciem interferonu. Chemioterapia to leczenie raka polegające na zastosowaniu leków, które powstrzymują przyrost komórek nowotworowych, zabijając je lub nie dopuszczając

do ich podziału²⁶. Lekarz może zasugerować intensywną terapię obejmującą przeszczep szpiku kostnego lub komórek macierzystych. Przeszczep komórek macierzystych polega na zastąpieniu komórek krwiotwórczych, tzw. komórek macierzystych, które ulegają zniszczeniu podczas chemioterapii. Komórki macierzyste są usuwane z krwi lub szpiku kostnego pacjenta lub dawcy, a następnie zamrażane i przechowywane. Po zakończeniu chemioterapii przechowywane komórki macierzyste są rozmrażane i ponownie podawane pacjentowi we wlewie. Podane pacjentowi komórki macierzyste ulegają przekształceniu w (i odbudowują) komórki krwi w organizmie²⁶. Takie leczenie nie jest odpowiednie dla wszystkich, ale może wyleczyć niektórych pacjentów z CML. Terapie intensywne są zbyt ryzykowne, czasem prowadząc nawet do śmierci, jeżeli stan pacjenta nie pozwala na ich przetrwanie⁸.

Badania imatynibu u pacjentów z CML

W leczeniu CML imatynib został przebadany w czterech głównych badaniach z udziałem 2133 dorosłych i dwóch badaniach z udziałem 77 dzieci. Obejmowały one badanie z udziałem 1106 dorosłych, w którym porównywano imatynib z kombinacją interferonu- α i cytarabiny (innych leków przeciwnowotworowych). W badaniu tym mierzono czas przeżycia pacjentów bez nasilenia choroby nowotworowej. Imatynib okazał się skuteczniejszy od leków, z którymi go porównywano. Choroba nowotworowa uległa nasileniu u 16% pacjentów przyjmujących imatynib po upływie pięciu lat, w porównaniu z 28% pacjentów przyjmujących interferon- α i cytarabinę^{11,12}. W nieporównawczych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z CML u od 15 do 65% pacjentów uzyskano tzw. większą odpowiedź cytogenetyczną na imatynib, natomiast w badaniach z udziałem dzieci większa odpowiedź cytogenetyczna na imatynib wystąpiła u 77-81% pacjentów¹¹.

Ostra białaczka limfoblastyczna (ALL)

Główną metodą leczenia ALL jest chemioterapia. Inne terapie obejmują stosowanie steroidów, czynników wzrostu, radioterapię i przeszczep szpiku lub przeszczep komórek macierzystych. Metoda leczenia ALL jest zależna od typu ALL, ogólnego stanu zdrowia, wieku i kondycji fizycznej pacjenta⁷. Imatynib również jest stosowany, w połączeniu z chemioterapią, w leczeniu ALL u dorosłych pacjentów z chromosomem Philadelphia¹¹.

Badania imatynibu u pacjentów z ALL

W leczeniu ALL imatynib został przebadany w pięciu badaniach z udziałem 266 dorosłych z nowo zdiagnozowaną białaczką ALL z chromosomem Philadelphia, w tym w badaniu porównującym imatynib ze standardową chemioterapią (aktualnie stosowanym leczeniem) z udziałem 55 pacjentów. Imatynib okazał się skuteczniejszy od standardowej chemioterapii w leczeniu pacjentów z ALL¹². W badaniach nieporównawczych pacjenci byli poddawani leczeniu imatynibem i standardową chemioterapią, a u około 90% pacjentów zaobserwowano większą odpowiedź cytogenetyczną na imatynib¹¹. Wśród 53 pacjentów z nawrotową/oporną na leczenie białaczką ALL z chromosomem Philadelphia przyjmujących wyłącznie imatynib u 23% zaobserwowano większą odpowiedź cytogenetyczną¹¹.

Nowotwory mielodysplastyczne/mieloproliferacyjne (MDS/MPD)

Dostępne są różne rodzaje terapii dla pacjentów z MDS/MPD. Niektóre terapie są standardowe, a inne są testowane w toku prób zwanych badaniami klinicznymi. Do pięciu typów leczenia standardowego należą chemioterapia, kwas 13-cis retinowy, przeszczep komórek macierzystych, leczenie podtrzymujące i terapia celowana²⁶. Kwas 13-cis retinowy to przypominający witaminę lek spowalniający zdolność nowotworu do produkcji nowych komórek nowotworowych oraz zmieniający wygląd i zachowanie tych komórek²⁶. Leczenie podtrzymujące ma na celu złagodzenie problemów wywołanych chorobą lub jej leczeniem. Leczenie podtrzymujące może obejmować transfuzje lub stosowanie leków, np. antybiotyków do zwalczania infekcji²⁶. Terapia celowana jest leczeniem polegającym na zastosowaniu leków lub innych substancji atakujących komórki nowotworowe bez wyrządzania krzywdy normalnym komórkom (gdy tylko jest to możliwe). Leki celowane, zwane inhibitorami kinazy tyrozynowej, są stosowane w leczeniu nieokreślonych zespołów MDS/MPD. Leki te blokują enzym – kinazę tyrozynową – który sprawia, że komórki macierzyste stają się komórkami krwi (blastami) w ilościach przekraczających zapotrzebowanie organizmu. Imatynib jest inhibitorem kinazy tyrozynowej, który może zostać zastosowany. Inne leki stosowane w terapiach celowanych są badane w leczeniu JMML²⁶.

Zespół hipereozynofilowy (HES)/Przewlekła białaczka eozynofilowa (CEL)

Celem leczenia HES jest redukcja liczby eozynofili w organizmie i zapobieganie uszkodzeniu tkanek, w szczególności serca. Terapia jest zależna od objawów, nasilenia choroby pacjenta i przyczyn HES²¹.

- Uważna obserwacja. Jeżeli pacjent nie wykazuje objawów, a liczba eozynofili jest dostatecznie niska, lekarz może zdecydować się „czekać na rozwój wydarzeń”. W takiej sytuacji stan pacjenta będzie uważnie monitorowany pod kątem wszelkich zmian związanych z HES²¹.
- Prednizon. Zwykle jeżeli u pacjenta nie występuje mutacja genu *FIP1L1-PDGFR*A (dodatkowy element tego zespołu chorobowego), to początkowo leczenie polega na stosowaniu prednizonu – kortykosteroidu, którego dawka jest stopniowo ograniczana, aż do najniższej dawki pozwalającej kontrolować liczbę eozynofili. Jeśli wymagana jest wysoka

dawka prednizonu, włączane są dodatkowe leki umożliwiające kontrolę HES i uniknięcie działań niepożądanych stosowania wysokich dawek prednizonu. Działania niepożądane stosowania prednizonu obejmują zaburzenia psychiczne, wysokie ciśnienie krwi i zwiększoną podatność na infekcje²¹.

- **Imatynib.** Jeżeli u pacjenta występuje mutacja genu *FIP1L1-PDGFRA*, to zgodnie z definicją mamy do czynienia z białaczką CEL. Imatynib jest preferowaną metodą leczenia w przypadku tego rodzaju HES. Imatynib spowalnia przyrost komórek nowotworowych i odznacza się prawie 100% skutecznością, w szczególności u mężczyzn²¹.

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST)

Pacjenci z przerzutowymi lub nieoperacyjnymi nowotworami GIST odznaczają się bardzo niskim (<5%) stopniem odpowiedzi na konwencjonalną chemioterapię, a średni okres ich przeżycia wynosi około 20 miesięcy³². W przypadku nowotworów GIST z mutacją genu *KIT* lub *PDGFRA* można zastosować leczenie imatynibem, który jest inhibitorem odpowiadających im kinaz tyrozynowych. W przypadku nowotworów GIST opornych na imatynib dostępne jest leczenie jabłczanem sunitynibu²⁴.

Badania imatynibu u pacjentów z GIST

W leczeniu GIST imatynib przebadano w dwóch głównych badaniach. Jedno badanie obejmowało 147 pacjentów, u których nowotwór GIST nie nadawał się do chirurgicznego usunięcia lub rozprzestrzenił się do innych części ciała i polegało na sprawdzeniu, czy doszło do zmniejszenia rozmiarów guza. W tym badaniu nie porównywano imatynibu z żadnymi innymi lekami. U ponad 67% pacjentów zaobserwowano odpowiedź na imatynib¹¹.

W drugim badaniu porównywano imatynib z placebo (leczenie nieaktywne) u 713 pacjentów po chirurgicznym usunięciu nowotworu. W badaniu tym mierzono czas przeżycia pacjentów bez nawrotu choroby nowotworowej. W badaniu zaobserwowano, że pacjenci przyjmujący imatynib żyli dłużej bez nawrotu choroby niż pacjenci przyjmujący placebo¹².

Włókniakomięsak guzowaty skóry (DFSP)

Standardowe leczenie pierwotnego i nawrotowego DFSP polega na całkowitym chirurgicznym usunięciu (resekcji) zmiany i wolnych marginesów. Specjalny rodzaj zabiegu, zwany chirurgią mikrograficzną Mohsa, może ograniczyć ilość wycinanej tkanki i wiąże się z niskim ryzykiem nawrotu. W przypadku niepełnej resekcji może zostać zastosowana radioterapia pooperacyjna. Imatynib może przynieść korzyści pacjentom z nieoperacyjną, miejscowo zaawansowaną zmianą lub z chorobą przerzutową. Udowodniona skuteczność chemioterapii jest niska. Prognozy są bardzo dobre w przypadku zmian o niskim stopniu złośliwości, ale gorsze w przypadku włókniakomięsaków DFSP ze względu na wysokie ryzyko nawrotów i przerzutów. Ogólny wskaźnik śmiertelności jest niski (<3% po 10 latach)²⁹.

Badania imatynibu u pacjentów z MDS/MPD, HES/CEL i DFSP

W próbach z udziałem pacjentów z MDS/MPD (31 pacjentów), HES i CEL (176 pacjentów) i DFSP (18 pacjentów) badano, czy liczba komórek krwi powróciła do normy lub czy liczba nowotworowych komórek krwi lub rozmiar guzów uległy zmniejszeniu. Imatynib nie był porównywany z żadnymi innymi lekami lub placebo¹². Ze względu na rzadkość tych chorób dostępne dane były ograniczone, ale u około dwóch trzecich pacjentów zaobserwowano co najmniej częściową odpowiedź na imatynib¹².

VI.2.3 Niewiadome aspekty związane z korzyściami z leczenia

Grupy specjalne

Dzieci

Imatynib jest również stosowany w leczeniu dzieci z CML. Brak jednak danych dotyczących dzieci z CML poniżej drugiego roku życia.

Osoby starsze (w wieku 65 lat i starsze)

Zachowanie się imatynibu w organizmie (właściwości farmakokinetyczne) nie zostało szczegółowo przebadane u starszych pacjentów, ale starszy wiek nie wydaje się istotnie wpływać na to, jak lek działa na organizm pacjenta. Nie są wymagane szczególne zalecenia dotyczące dawkowania u osób starszych. U starszych pacjentów przyjmujących imatynib może jednak częściej dochodzić do zatrzymania wody w organizmie niż u pacjentów młodszych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Wątroba jest głównym organem odpowiedzialnym za „dezaktywację” (metabolizm) imatynibu po określonym czasie przebywania leku w organizmie. Jeżeli wątroba nie działa prawidłowo, stężenie „aktywnego leku” u pacjentów przyjmujących imatynib może być wyższe od spodziewanego, co może doprowadzić do wystąpienia nasilonych skutków ubocznych.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Pacjenci z chorobami nerek mogą zbyt silnie reagować na imatynib. Mogą więc wymagać obniżenia dawki tego leku.

Skutki długoterminowe

Nie jest znany wpływ długoterminowego stosowania imatynibu na wzrost dzieci i młodzieży. Zgłaszano przypadki opóźnienia wzrostu u dzieci i młodzieży przyjmujących imatynib.

Dostępne informacje dotyczą leczenia imatynibem przez okres do pięciu lat w przypadku pacjentów z MDS/MPD, do 13 miesięcy w przypadku pacjentów z GIST i do około 20 miesięcy w przypadku pacjentów z DFSP. Dlatego też nie wiadomo, czy istnieją dodatkowe zagrożenia związane ze stosowaniem imatynibu u tych pacjentów przez dłuższy okres czasu.

Wpływ na płodność

Wpływ imatynibu na płodność był badany jedynie u zwierząt laboratoryjnych. Stwierdzono, że duże dawki imatynibu mogą mieć wpływ na płodność samców i samic zwierząt. Nie są jednak dostępne żadne dane dotyczące pacjentów.

VI.2.4 Podsumowanie kwestii dotyczących bezpieczeństwa

Tabela 1 zawiera podsumowanie tego, co wiadomo na temat każdego z istotnych stwierdzonych zagrożeń związanych ze stosowaniem imatynibu oraz zapobiegania tym zagrożeniom. Obecną wiedzę na temat ważnych potencjalnych zagrożeń i istotnych brakujących informacji dotyczących stosowania imatynibu podsumowano kolejno w Tabeli 2 i Tabeli 3.

Tabela 1. Obecna wiedza na temat istotnych stwierdzonych zagrożeń związanych ze stosowaniem imatynibu i zapobiegania tym zagrożeniom.

Ryzyko	Co wiadomo	Zapobieganie
Niewydolność serca	Zastoinowa niewydolność serca to ciężkie działanie, do którego dochodzi u mniej niż	Lekarz powinien otoczyć szczególną opieką pacjentów przyjmujących imatynib, u

Ryzyko	Co wiadomo	Zapobieganie
	jednego na 100 pacjentów leczonych imatynibem. Może również dojść do zatrzymania akcji serca lub ataku serca, z których każde występuje u mniej niż jednego na 1000 pacjentów leczonych imatynibem. W niektórych przypadkach zdarzenia te mogą prowadzić do śmierci.	których stwierdzono ryzyko zaburzeń sercowo-naczyniowych.
Krwawienie w żołądku/jelitach lub mózgu (krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego i układu pokarmowego)	Nieoczekiwane krwawienie jest częstym działaniem niepożądanym stosowania imatynibu, występującym u jednego na 10 pacjentów. Krwawienie w żołądku/jelitach i krwawienie do mózgu są ciężkimi reakcjami, występującymi u mniej niż jednego na 100 pacjentów leczonych imatynibem. Te zdarzenia mogą prowadzić do śmierci. U niektórych pacjentów przyjmujących imatynib (u mniej niż jednego na 1000 pacjentów) może nastąpić podwyższenie ciśnienia wewnątrzczaszkowego.	Lekarze i pacjenci są informowani o tym zagrożeniu. Lekarze powinni zwracać uwagę na oznaki krwawienia, w szczególności w przypadku pacjentów z GIST.
Niedrożność, perforacja lub owrzodzenie przewodu pokarmowego	Zaparcia są częstym łagodnym działaniem niepożądanym stosowania imatynibu, występującym u jednego na 10 pacjentów. Inne działania niepożądane dotyczące układu pokarmowego, np. uszkodzenie żołądka (wrzody żołądka), niedrożność jelit lub perforacja ściany żołądka/jelita (perforacja przewodu pokarmowego) to ciężkie działania występujące ze zróżnicowaną częstotliwością.	Lekarze i pacjenci są informowani o tym zagrożeniu.

Ryzyko	Co wiadomo	Zapobieganie
Opóźnienie wzrostu u dzieci	Zgłaszano przypadki dzieci leczonych imatynibem, u których wzrost postępował wolniej niż normalnie.	Lekarze powinni monitorować wzrost dzieci i młodzieży podczas regularnych wizyt i działać zgodnie z wynikami obserwacji.
Uszkodzenie wątroby (hepatotoksyczność)	<p>Leczenie imatynibem może powodować uszkodzenie wątroby: podwyższone wyniki testów wątrobowych mogą wystąpić u jednego na 10 pacjentów; żółta barwa skóry (żółtaczka), zapalenie wątroby i nadmiernie wysokie stężenie bilirubiny we krwi (hiperbilirubinemia) może wystąpić u jednego na 100 pacjentów; niewydolność wątroby i martwica wątroby może wystąpić u jednego na 1000 pacjentów leczonych imatynibem.</p> <p>Większość z tych zdarzeń to działania ciężkie, które w niektórych przypadkach mogą prowadzić do śmierci. Stosowanie imatynibu w połączeniu z innymi lekami, np. lekami chemioterapeutycznymi, może zwiększyć ryzyko uszkodzenia wątroby.</p>	Ryzyko uszkodzenia wątroby można zmniejszyć, nie stosując imatynibu w połączeniu z innymi lekami, np. lekami chemioterapeutycznymi. Lekarz oceni możliwość takiego postępowania. Lekarz powinien ponadto regularnie badać krew pacjenta, aby stwierdzić, czy wątroba funkcjonuje prawidłowo.
Niskie stężenie fosforanów we krwi (hipofosfatemia)	To łagodne zdarzenie występuje u mniej niż jednego na 100 pacjentów leczonych imatynibem.	Lekarze są informowani o tym zagrożeniu.
Niskie stężenie hormonów tarczycy (niedoczynność tarczycy) na skutek interakcji z lewotyroksyną	U kilku pacjentów po zabiegu usunięcia tarczycy zaobserwowano niedoczynność tarczycy (niskie stężenie hormonów tarczycy) podczas przyjmowania imatynibu jednocześnie z lekiem zwanym lewotyroksyną. Nie jest jednak jasne dlaczego i w jaki sposób do tego doszło.	Tak, lekarz może zdecydować się nie przepisywać jednocześnie imatynibu i lewotyroksyny, jeśli dostępne są terapie alternatywne. Lekarz oceni możliwość takiego postępowania.

Ryzyko	Co wiadomo	Zapobieganie
Niezdolność do produkcji wszystkich komórek krwi (mielosupresja)	Niezdolność do produkcji wszystkich komórek krwi (zahamowanie czynności szpiku kostnego) jest ciężkim działaniem występującym u mniej niż jednego na 100 pacjentów leczonych imatynibem (w szczególności u pacjentów z CML). U pacjentów leczonych imatynibem może również wystąpić cytopenia (niska liczba dowolnego ze składników komórkowych krwi) o różnej częstotliwości i stopniu nasilenia.	Nie można zapobiec. Jednak w przypadku wystąpienia ostrych cytopenii lekarz może zdecydować o przerwaniu leczenia imatynibem lub zmianie dawki.
Obrzęk i zatrzymanie wody w organizmie (retencja płynów)	Obrzęk i zatrzymanie wody w organizmie może wystąpić u jednego na 10 lub więcej niż jednego na 10 pacjentów leczonych imatynibem, w szczególności u pacjentów starszych i pacjentów z chorobami serca. Te reakcje rzadko są ciężkieważne i ich leczenie nie sprawia trudności, ale czasami mogą być ciężkie i mogą zagrażać życiu. Jeden pacjent, u którego doszło do nagromadzenia płynu w płucach (w jamie opłucnej) i do niewydolności serca oraz nerek, zmarł.	Pacjent powinien być regularnie ważony przez lekarza (pielęgniarkę). Lekarz powinien również dokładnie ocenić, czy pacjenci starsi lub pacjenci z chorobami serca powinni przyjmować imatynib. Obrzęki mogą być leczone diuretykami (lekami, które pomagają organizmowi zmniejszyć poziom zatrzymywanej wody), innymi metodami pomocniczymi oraz poprzez zmniejszenie dawki imatynibu.
Krwawienie z jajnika i krwawienie z torbieli jajnika (torbieli krwotocznej jajnika)	To ciężkie działania, które występują u mniej niż jednej na 1000 pacjentek leczonych imatynibem.	Lekarze i pacjenci są informowani o tym zagrożeniu.
Ostra niewydolność nerek	To ciężkie działania, które występuje u mniej niż jednego na 100 pacjentów leczonych imatynibem. W niektórych przypadkach może prowadzić do śmierci.	Lekarz powinien otoczyć szczególną opieką pacjentów przyjmujących imatynib, jeśli stwierdzono już u nich ryzyko chorób nerek.
Uszkodzenie mięśni (rabdomioliza) i choroba mięśni (miopatia)	Te ciężkie działania występują u mniej niż jednego na 1000 pacjentów leczonych imatynibem.	Lekarze i pacjenci są informowani o tym zagrożeniu.

Ryzyko	Co wiadomo	Zapobieganie
ciężkie reakcje niepożądane związane z układem oddechowym	<p>Infekcja górnych dróg oddechowych jest ciężkim zdarzeniem, które może wystąpić u jednego na 100 pacjentów leczonych imatynibem. Formowanie się włóknistych tkanek w płucach (włóknienie płuc) i podwyższone ciśnienie krwi w płucach (nadciśnienie płucne) to poważne zdarzenia, które występują u mniej niż jednego na 1000 pacjentów leczonych imatynibem. Ostra niewydolność oddechowa to ciężkie działanie występujące z nieznaną częstotliwością. Niektórzy pacjenci, u których wystąpiła ostra niewydolność oddechowa i inne ciężkie dolegliwości towarzyszące, zmarli.</p>	Lekarze i pacjenci są informowani o tym zagrożeniu.
Wysypki skórne i ciężkie reakcje skórne	Zdarzenia dotyczące skóry, z których niektóre mogą być ciężkie, występują z różną częstotliwością u pacjentów leczonych imatynibem.	Lekarze i pacjenci są informowani o tym zagrożeniu.
Zespół rozpadu guza	<p>Zespół rozpadu guza jest ciężką reakcją, której przyczyną może być obecność martwych komórek guza we krwi po zakończeniu leczenia guza.</p> <p>Zespół rozpadu guza może objawiać się nudnościami, dusznością, nieregularnym biciem serca, zmętnieniem moczu, zmęczeniem i/lub dolegliwościami stawów i wiąże się go z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych (<i>np.</i> wysokim stężeniem potasu, kwasu moczowego i fosforu oraz niskim poziomem wapnia we krwi). Może wystąpić u jednego na 1000 pacjentów</p>	Jeżeli pacjent jest odwodniony lub stężenie kwasu moczowego w jego krwi jest wysokie, lekarz powinien rozwiązać te problemy przed rozpoczęciem leczenia imatynibem.

Ryzyko	Co wiadomo	Zapobieganie
	leczonych imatynibem.	
Stosowanie u pacjentów z chorobą serca	Stosowanie imatynibu u pacjentów z chorobą serca zwiększa częstotliwość występowania niektórych działań niepożądanych imatynibu takich jak zatrzymanie wody w organizmie i obrzęk, a także niewydolność serca.	Nie można zapobiec. Lekarz powinien jednak zachować szczególną ostrożność, przepisując imatynib pacjentom z chorobą serca.

Tabela 2. Obecna wiedza na temat istotnych potencjalnych zagrożeń związanych ze stosowaniem imatynibu.

Ryzyko	Co wiadomo (w tym przyczyna uznania za potencjalne zagrożenie)
Tworzenie się licznych skrzepów w naczyniach krwionośnych (rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe)	Zgłoszono kilka przypadków pacjentów leczonych imatynibem, u których powstały liczne zakrzepy w naczyniach krwionośnych. Nie jest jednak jasne, czy było to spowodowane stosowaniem leku, czy chorobą.
Interakcje z innymi lekami (inhibitorami CYP3A4, substratami CYP3A4, substratami CYP2C9 i substratami CYP2D6)	Przyjmowanie niektórych leków jednocześnie z imatynibem może zakłócać jego działanie. Leki te mogą nasilać działanie imatynibu lub imatynib może nasilać ich działanie, prowadząc do zaostrzenia efektów niepożądanych.
Interakcje z innymi lekami (produktami leczniczymi, które są induktorami CYP3A4)	Przyjmowanie niektórych leków jednocześnie z imatynibem może zakłócać jego działanie. Leki te mogą osłabiać działanie imatynibu, zmniejszając jego skuteczność.
Interakcje z paracetamolem	Badania laboratoryjne wykazały, że imatynib może wchodzić w interakcję z leczniczym mechanizmem działania paracetamolu, choć nie zostało to potwierdzone w badaniach na zwierzętach. Jedna osoba, która jednocześnie przyjmowała imatynib i wysokie dawki paracetamolu, zmarła na skutek wystąpienia ciężkich zaburzeń funkcji wątroby.
Niskie stężenie glukozy we krwi (hipoglikemia)	Zgłoszono kilka przypadków pacjentów leczonych imatynibem, u których zanotowano spadek stężenia glukozy we krwi. Nie jest jednak jasne dlaczego i w jaki sposób do tego doszło.

Ryzyko	Co wiadomo (w tym przyczyna uznania za potencjalne zagrożenie)
Przedawkowanie	Przyjęcie większej liczby tabletek imatynibu niż zalecana prowadzi do przedawkowania. Znanych jest kilka przypadków przedawkowania, którego skutkiem były reakcje niepożądane o zróżnicowanym natężeniu i znaczeniu. Wszystkie osoby, u których zgłoszono przedawkowanie, ostatecznie powróciły do zdrowia lub ich stan uległ poprawie. Stopień nasilenia działań niepożądanych w przypadku przedawkowania zależy jednak od kilku czynników, w tym od stanu pacjenta przed przedawkowaniem, liczby połkniętych tabletek, właściwości prowadzonego leczenia.
Możliwość drugiej złośliwej choroby nowotworowej	W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych zaobserwowano, że leczenie imatynibem może być przyczyną rozwoju innych złośliwych chorób nowotworowych (raka). Mechanizm ten nie jest jednak znany i nie jest pewne, czy może również dotyczyć ludzi.
Skłonności samobójcze	Chociaż niektórzy pacjenci przyjmujący imatynib próbowali popełnić samobójstwo, nie wiadomo, czy zdarzenia te miały rzeczywiście związek z imatynibem.
Stosowanie w okresie ciąży i wpływ na dziecko	<p>Dostępnych jest niewiele informacji na temat przyjmowania imatynibu przez kobiety w ciąży. Dlatego też nie ma pewności, czy przyjmowanie leku w okresie ciąży może być niebezpieczne dla płodu. Jednak badania na zwierzętach laboratoryjnych wykazały, że imatynib może być toksyczny dla płodu. Jeżeli pacjentka jest w ciąży, podejrzewa, że może być w ciąży lub planuje zajść w ciążę, powinna skonsultować się ze swoim lekarzem przed przyjęciem imatynibu. Ponieważ imatynib może być szkodliwy dla płodu, nie zaleca się jego stosowania w okresie ciąży, jeśli nie jest to konieczne. Zaleca się, aby kobiety zdolne do posiadania potomstwa stosowały w trakcie leczenia skuteczne metody antykoncepcji.</p> <p>W badaniach udział wzięły zaledwie dwie kobiety przyjmujące imatynib w okresie karmienia piersią. Chociaż tylko niewielka ilość imatynibu może przedostać się do mleka matki, nie wiadomo, czy ilość ta może być niebezpieczna dla dziecka. Dlatego też kobiety przyjmujące imatynib nie powinny karmić piersią.</p> <p>Kobiety – nawet, jeśli są zdrowe – które mogą być w ciąży lub zajść w ciążę, powinny zachować ostrożność podczas/w razie próby otwarcia kapsułek. W takim wypadku powinny ostrożnie postępować z zawartością kapsułek, aby uniknąć jej kontaktu ze skórą/oczami lub przedostania się do dróg oddechowych i powinny umyć ręce natychmiast po otwarciu kapsułek.</p>

Tabela 3. Obecna wiedza na temat istotnych brakujących informacji dotyczących stosowania imatynibu.

Ryzyko	Co wiadomo (w tym przyczyna uznania za zagrożenie)
Długotrwałe stosowanie u dorosłych pacjentów z MDS/MPD, GIST i DFSP	Dostępne informacje dotyczą leczenia imatynibem przez okres do pięciu lat w przypadku pacjentów z MDS/MPD, do 13 miesięcy w przypadku pacjentów z GIST i do około 20 miesięcy w przypadku pacjentów z DFSP. Dlatego też nie wiadomo, czy istnieją dodatkowe zagrożenia związane ze stosowaniem imatynibu u tych pacjentów przez dłuższy okres czasu.
Wpływ na płodność	<p>Wpływ imatynibu na płodność był badany jedynie u zwierząt laboratoryjnych. Stwierdzono, że duże dawki imatynibu mogą mieć wpływ na płodność samców i samic zwierząt. Nie są jednak dostępne żadne dane dotyczące ludzi</p> <p>Zaleca się, aby kobiety zdolne do posiadania potomstwa stosowały w trakcie leczenia skuteczne metody antykoncepcji.</p> <p>Kobiety – nawet, jeśli są zdrowe – które mogą być w ciąży lub zająć w ciążę, powinny zachować ostrożność podczas/w razie próby otwarcia kapsułek. W takim wypadku powinny ostrożnie postępować z zawartością kapsułek, aby uniknąć jej kontaktu ze skórą/oczami lub przedostania się do dróg oddechowych i powinny umyć ręce natychmiast po otwarciu kapsułek.</p>
Stosowanie u osób starszych (w wieku 65 lat i starszych)	Zachowanie się imatynibu w organizmie (właściwości farmakokinetyczne) nie zostało szczegółowo przebadane u starszych pacjentów, ale starszy wiek nie wydaje się istotnie wpływać na to, jak lek działa w ciele pacjenta. Nie są wymagane szczegółowe zalecenia dotyczące dawkowania u osób starszych. U starszych pacjentów przyjmujących imatynib może jednak częściej dochodzić do zatrzymania wody w organizmie niż u pacjentów młodszych.
Stosowanie u dzieci poniżej drugiego roku życia	<p>Imatynib jest również stosowany w leczeniu dzieci z CML. Brak jednak danych dotyczących dzieci z CML poniżej drugiego roku życia.</p> <p>Istnieje bardzo niewiele danych dotyczących stosowania leku u dzieci i młodzieży z chorobami Ph+ ALL, MDS/MPD lub DFSP. Nie są dostępne żadne dane dotyczące stosowania leku u dzieci lub młodzieży z nowotworami GIST.</p>
Stosowanie u dzieci: skutki długoterminowe	Zgłaszano przypadki opóźnienia wzrostu u dzieci i młodzieży przyjmujących imatynib. Nie jest znany wpływ długoterminowego stosowania imatynibu na wzrost dzieci i młodzieży.

Ryzyko	Co wiadomo (w tym przyczyna uznania za zagrożenie)
Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami funkcji wątroby	Wątroba jest głównym organem odpowiedzialnym za „dezaktywację” (metabolizm) imatynibu po określonym czasie przebywania leku w organizmie. Jeżeli wątroba nie działa prawidłowo, stężenie „aktywnego leku” u pacjentów przyjmujących imatynib może być wyższe od spodziewanego, co może doprowadzić do wystąpienia nasilonych skutków ubocznych.
Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek	Pacjenci z chorobami nerek mogą zbyt silnie reagować na imatynib. Mogą więc wymagać obniżenia dawki tego leku.

VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych metod minimalizacji ryzyka w odniesieniu do określonych zagrożeń

Nie proponuje się żadnych dodatkowych metod minimalizacji ryzyka.

VI.2.6 Planowany schemat rozwoju po dopuszczeniu do obrotu (jeśli dotyczy)

Nie planuje się rozwoju po dopuszczeniu do obrotu.

VI.2.7 Podsumowanie zmian w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Ponieważ niniejszy dokument jest pierwszym planem zarządzania ryzykiem Wnioskodawcy dla kapsułek zawierających imatynib, ta część nie ma zastosowania.