

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Imatinib Vipharm 100 mg
Imatinib Vipharm 400 mg
tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá kapsula obsahuje 100 mg imatinibu (vo forme mezylátu).
Každá kapsula obsahuje 400 mg imatinibu (vo forme mezylátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Imatinib Vipharm 100 mg tvrdé kapsuly: nepriehľadná, biela tvrdá želatínová kapsula, čiernym atramentom vyrazeným „100“ na viečku, naplnená bielou až svetlokrémovou hrubozrnnou látkou.
Imatinib Vipharm 400 mg tvrdé kapsuly: nepriehľadná, biela tvrdá želatínová kapsula, čiernym atramentom vyrazeným „400“ na viečku, naplnená bielou až svetlokrémovou hrubozrnnou látkou.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Imatinib Vipharm je indikovaný na liečbu:

- dospelých a pediatrických pacientov s novodiagnostikovanou chronickou myelocytovou leukémiou (CML) s pozitívnym (Ph⁺) chromozómom Philadelphia (bcr-abl), u ktorých sa transplantácia kostnej drene nepovažuje za liečbu prvej línie.
- dospelých a pediatrických pacientov s Ph⁺ CML v chronickej fáze po zlyhaní liečby interferónom alfa alebo v akcelerovanej fáze alebo v blastickej kríze.
- dospelých a pediatrických pacientov s novodiagnostikovanou akútnou lymfoblastovou leukémiou s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph⁺ ALL) v spojení s chemoterapiou.
- dospelých pacientov pri relapse alebo refraktérnej Ph⁺ ALL ako monoterapia.
- dospelých pacientov s myelodysplastickými/myeloproliferatívnymi ochoreniami (MDS/MPD) spojenými s preskupeniami génu receptora pre rastový faktor trombocytov (PDGFR).
- dospelých pacientov s pokročilým hypereozinofilným syndrómom (HES) a/alebo chronickou eozinofilnou leukémiou (CEL) s preskupením FIP1L1-PDGFR α .

Účinok imatinibu na výsledok transplantácie kostnej drene sa nestanovil.

Imatinib Vipharm je indikovaný na

- liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným *dermatofibrosarcoma protuberans* (DFSP) a dospelých pacientov s rekurentným a/alebo metastázujúcim DFSP, u ktorých nie je možný chirurgický zákrok.

U dospelých a pediatrických pacientov sa účinnosť imatinibu zakladá na stupni celkovej hematologickej a cytogenetickej odpovede a prežívání bez progresie pri CML, na stupni hematologickej a cytogenetickej odpovede pri Ph⁺ ALL, MDS/MPD, na stupni hematologickej

odpovede pri HES/CEL a na stupni objektívnej odpovede u dospelých pacientov s DFSP. Skúsenosti s imatinibom u pacientov s MDS/MPD spojenými s preskupeniami génu PDGFR sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.1). Okrem novodiagnostikovanej chronickej fázy CML neexistujú žiadne kontrolované štúdie preukazujúce klinický prínos alebo zvýšené prežitie týchto chorôb.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu má začať lekár, ktorý má skúsenosti s liečbou pacientov s hematologickými malignitami a malígnymi sarkómami.

Predpísaná dávka sa podáva perorálne s jedlom a zapije veľkým pohárom vody, aby sa minimalizovalo riziko podráždenia gastrointestinálneho traktu. Dávky 400 mg alebo 600 mg sa majú podávať raz denne, zatiaľ čo denná dávka 800 mg sa má podávať ako 400 mg dvakrát denne, ráno a večer.

U pacientov (pediatrická populácia), ktorí nie sú schopní prehltnúť kapsuly, možno ich obsah rozmiešať v pohári buď nesýtenej vody alebo jablkovej šťavy. Keďže štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu a potenciálne riziko pre ľudský plod nie je známe, ženy vo fertilnom veku treba poučiť, aby pri otváraní kapsúl zaobchádzali s obsahom opatrne a vyhli sa kontaktu s očami alebo inhalácii (pozri časť 4.6). Po zaobchádzaní s otvorenými kapsulami sa majú okamžite umyť ruky.

Dávkovanie pri CML u dospelých pacientov

U dospelých pacientov v chronickej fáze CML je odporúčaná dávka Imatinibu Vipharm 400 mg/deň. Chronickú fázu CML definuje splnenie všetkých nasledujúcich kritérií: blasty v krvi a kostnej dreni < 15 %, bazofily v periférnej krvi < 20 %, trombocyty > 100 x 10⁹/l.

U dospelých pacientov v akcelerovanej fáze je odporúčaná dávka Imatinibu Vipharm 600 mg/deň. Akcelerovanú fázu definuje splnenie ktoréhokoľvek z nasledujúcich kritérií: blasty v krvi alebo kostnej dreni ≥ 15 %, ale < 30 %, blasty + promyelocyty v krvi alebo kostnej dreni ≥ 30 % (ak blasty < 30 %), bazofily v periférnej krvi ≥ 20 %, trombocyty < 100 x 10⁹/l bez súvislosti s liečbou.

U dospelých pacientov v blastickej kríze je odporúčaná dávka Imatinibu Vipharm 600 mg/deň. Blastickú krízu definujú blasty v krvi alebo v kostnej dreni ≥ 30 % alebo extramedulárne postihnutie iné ako hepatosplenomegália.

Trvanie liečby: V klinických skúšaní pokračovala liečba imatinibom až do progresie ochorenia.

Účinok ukončenia liečby po dosiahnutí kompletnej cytogenetickej odpovede sa nesledoval.

O zvýšení dávky zo 400 mg na 600 mg alebo 800 mg u pacientov v chronickej fáze ochorenia alebo zo 600 mg na maximum 800 mg (podávaných ako 400 mg dvakrát denne) u pacientov v akcelerovanej fáze alebo blastickej kríze možno uvažovať, pokiaľ nevzniknú závažné nežiaduce reakcie na liek a nie je prítomná závažná neutropénia alebo trombocytopenia nesúvisiaca s leukémiou, za nasledovných okolností: progresia ochorenia (kedykoľvek); nedosiahnutie uspokojivej hematologickej odpovede po najmenej 3 mesiacoch liečby; nedosiahnutie cytogenetickej odpovede po 12 mesiacoch liečby; alebo vymiznutie predtým dosiahnutej hematologickej a/alebo cytogenetickej odpovede. Po zvýšení dávky sa musia pacienti dôsledne sledovať pre možnosť zvýšeného výskytu nežiaducich reakcií pri vyšších dávkovaniach.

Dávkovanie pri CML u pediatrickej populácie

Dávkovanie u pediatrickej populácie sa má stanoviť podľa plochy povrchu tela (mg/m²). Odporúča sa denná dávka 340 mg/m² u pediatrickej populácie v chronickej fáze CML a v pokročilých fázach CML (nemá sa prekročiť celková dávka 800 mg). Liečba sa podáva buď raz denne alebo dennú dávku možno rozdeliť na dve podania – jedno ráno a jedno večer. Odporúčania na dávkovanie sa v súčasnosti zakladajú na malom počte pediatrických pacientov (pozri časti 5.1 a 5.2). Nie sú k dispozícii skúsenosti s liečbou u pediatrickej populácie vo veku menej ako 2 roky.

O zvýšení dávky z 340 mg/m² denne na 570 mg/m² denne (nemá sa prekročiť celková dávka 800 mg) u pediatrickej populácie možno uvažovať, pokiaľ nevzniknú závažné nežiaduce reakcie na liek a nie je prítomná závažná neutropénia alebo trombocytopenia nesúvisiaca s leukémiou, za nasledovných okolností: progresia ochorenia (kedykoľvek); nedosiahnutie uspokojivej hematologickej odpovede po najmenej 3 mesiacoch liečby; nedosiahnutie cytogenetickej odpovede po 12 mesiacoch liečby;

alebo vymiznutie predtým dosiahnutej hematologickej a/alebo cytogenetickej odpovede. Po zvýšení dávky sa musia pacienti dôsledne sledovať pre možnosť zvýšeného výskytu nežiaducich reakcií pri vyšších dávkovaniach.

Dávkovanie pri Ph+ ALL u dospelých pacientov

U dospelých pacientov s Ph+ ALL je odporúčaná dávka Imatinibu Vipharm 600 mg/deň. Hematológovia, ktorí sú odborníkmi v liečbe tohto ochorenia, majú dohliadať na liečbu počas všetkých fáz poskytovania starostlivosti.

Režim liečby: Podľa existujúcich údajov sa preukázala účinnosť a bezpečnosť imatinibu pri podávaní v dávke 600 mg/deň v kombinácii s chemoterapiou v indukčnej, konsolidačnej a udržiavacej fáze chemoterapie (pozri časť 5.1) u dospelých pacientov s novodiagnostikovanou Ph+ ALL. Trvanie liečby imatinibom môže byť rôzne v závislosti od zvoleného programu liečby, ale dlhšie expozície imatinibu spravidla priniesli lepšie výsledky.

U dospelých pacientov s relapsom alebo refraktérnou Ph+ ALL je monoterapia imatinibom v dávke 600 mg/deň bezpečná, účinná a môže sa podávať až do nástupu progresie ochorenia.

Dávkovanie pri Ph+ ALL u detí

Dávkovanie u detí sa má stanoviť podľa plochy povrchu tela (mg/m²). U detí s Ph+ ALL sa odporúča denná dávka 340 mg/m² (nesmie byť prekročená celková dávka 600 mg).

Dávkovanie pri MDS/MPD

U dospelých pacientov s MDS/MPD je odporúčaná dávka Imatinibu Vipharm 400 mg/deň.

Trvanie liečby: V jedinom zatiaľ vykonanom klinickom skúšaní sa v liečbe imatinibom pokračovalo až do progresie ochorenia (pozri časť 5.1). V čase analýzy bol medián trvania liečby 47 mesiacov (24 dní – 60 mesiacov).

Dávkovanie pri HES/CEL

U dospelých pacientov s HES/CEL je odporúčaná dávka Imatinibu Vipharm 100 mg/deň.

Zvýšenie dávky zo 100 mg na 400 mg možno zvážiť, pokiaľ sa nevyskytnú nežiaduce reakcie na liek, ak hodnotenia preukážu nedostatočnú odpoveď na liečbu.

V liečbe sa má pokračovať dovtedy, kým je pre pacienta prínosom.

Dávkovanie pri DFSP

U dospelých pacientov s DFSP je odporúčaná dávka Imatinibu Vipharm 800 mg/deň.

Úprava dávkovania pre nežiaduce reakcie

Nehematologické nežiaduce reakcie

Ak sa pri užívaní imatinibu vyvinie závažná nehematologická nežiaduca reakcia, liečba sa musí ukončiť až do vymiznutia udalosti. Potom možno v liečbe primeraným spôsobom pokračovať, v závislosti od počiatkovej závažnosti udalosti.

Ak sa zvýši hladina bilirubínu > 3-násobok stanovenej hornej hranice normálneho rozmedzia (IULN) alebo hladina pečeňových aminotransferáz > 5-násobok IULN, imatinib sa má vysadiť, kým sa hladiny bilirubínu nevrátia < 1,5-násobok IULN a hladiny aminotransferáz < 2,5-násobok IULN. V liečbe imatinibom potom možno pokračovať pri zníženej dennej dávke. U dospelých sa má dávka znížiť z 400 mg na 300 mg alebo z 600 mg na 400 mg alebo z 800 mg na 600 mg a u pediatrickej populácie z 340 mg na 260 mg/m²/deň.

Hematologické nežiaduce reakcie

Pri závažnej neutropénii alebo trombocytopénii sa odporúča zníženie dávky alebo prerušenie liečby, ako sa uvádza v nasledovnej tabuľke nižšie.

Úpravy dávky pre neutropéniu a trombocytopéniu:

HES/CEL (začiatková dávka 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	1. Prerušit' podávanie imatinibu, kým ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l a počet trombocytov ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Pokračovať v liečbe imatinibom predošlou dávkou (t.j. pred závažnou nežiaducou reakciou).
Chronická fáza CML, MDS/MPD (začiatková dávka 400 mg) HES/CEL (pri dávke 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	1. Prerušit' podávanie imatinibu, kým ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l a počet trombocytov ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Pokračovať v liečbe imatinibom predošlou dávkou (t.j. pred závažnou nežiaducou reakciou). 3. Pri opakovanom poklese ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počtu trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l zopakovať krok 1 a pokračovať v liečbe imatinibom zníženou dávkou 300 mg.
Chronická fáza CML u pediatrickej populácii (pri dávke 340 mg/m ²)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	1. Prerušit' podávanie imatinibu, kým ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l a počet trombocytov ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Pokračovať v liečbe imatinibom predošlou dávkou (t.j. pred závažnou nežiaducou reakciou). 3. Pri opakovanom poklese ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počtu trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l, zopakovať krok 1 a pokračovať v liečbe imatinibom zníženou dávkou 260 mg/m ² .
Akcelerovaná fáza CML a blastická kríza a Ph ⁺ ALL (začiatková dávka 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 10 x 10 ⁹ /l	1. Overiť, či cytopénia súvisí s leukémiou (aspirácia alebo biopsia kostnej drene). 2. Ak cytopénia nesúvisí s leukémiou, znížiť dávku imatinibu na 400 mg. 3. Ak cytopénia pretrváva počas 2 týždňov, znížiť dávku ďalej na 300 mg. 4. Ak cytopénia pretrváva počas 4 týždňov a ešte stále nesúvisí s leukémiou, prerušit' podávanie imatinibu, kým ANC ≥ 1 x 10 ⁹ /l a počet trombo-cytov ≥ 20 x 10 ⁹ /l, potom pokračovať v liečbe dávkou 300 mg.
Akcelerovaná fáza CML a blastická kríza u pediatrickej populácii (začiatková dávka 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 10 x 10 ⁹ /l	1. Overiť, či cytopénia súvisí s leukémiou (aspirácia alebo biopsia kostnej drene). 2. Ak cytopénia nesúvisí s leukémiou, znížiť dávku imatinibu na 260 mg/m ² . 3. Ak cytopénia pretrváva počas 2 týždňov, znížiť dávku ďalej na 200 mg/m ² .

		4. Ak cytopénia pretrváva počas 4 týždňov a ešte stále nesúvisí s leukémiou, prerušiť podávanie imatinibu, kým $ANC \geq 1 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 20 \times 10^9/l$, potom pokračovať v liečbe dávkou 200 mg/m ² .
DFSP (pri dávke 800 mg)	^a ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	1. Prerušiť podávanie imatinibu, kým $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytov > 75 x 10 ⁹ /l. 2. Pokračovať v liečbe imatinibom dávkou 600 mg. 3. Pri opakovanom poklese $ANC < 1,0 \times 10^9/l$ a/alebo počtu trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l zopakovať krok 1 a pokračovať v liečbe imatinibom zníženou dávkou 400 mg.
ANC = absolútny počet neutrofilov		
^a výskyt po najmenej 1 mesiaci liečby		

Osobitné skupiny populácie

Použitie v pediatrickej populácii: Nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti s použitím u pediatrickej populácii s CML vo veku menej ako 2 roky a u pediatrickej populácii s Ph+ ALL vo veku menej ako 1 rok (pozri časť 5.1).

Skúsenosti s použitím u pediatrickej populácii s MDS/MPD, DFSP a HES/CEL sú veľmi obmedzené.

Bezpečnosť a účinnosť imatinibu u pediatrickej populácii vo veku menej ako 18 rokov s MDS/MPD, DFSP a HES/CEL neboli stanovené v klinických skúšaníach. V súčasnosti dostupné publikované údaje sú zhrnuté v časti 5.1, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Porucha funkcie pečene: Imatinib sa metabolizuje hlavne v pečeni. Pacientom s ľahkou, stredne závažnou alebo závažnou poruchou funkcie pečene sa má podávať najnižšia odporúčaná dávka 400 mg denne. Dávku možno znížiť, ak nie je tolerovaná (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

Hodnotenie poruchy funkcie pečene:

Porucha funkcie pečene	Testy funkcie pečene
Ľahká	Hladina celkového bilirubínu: = 1,5 ULN AST: > ULN (hodnota môže byť normálna alebo < ULN ak hladina celkového bilirubínu je > ULN)
Stredne závažná	Hladina celkového bilirubínu: > 1,5 – 3,0 ULN AST: akákoľvek hodnota
Závažná	Hladina celkového bilirubínu: > 3 – 10 ULN AST: akákoľvek hodnota

ULN = horná hranica normálneho rozmedzia zdravotníckeho zariadenia

AST = aspartátaminotransferáza

Porucha funkcie obličiek: Pacientom s renálnou dysfunkciou alebo na dialýze sa má podávať najnižšia odporúčaná dávka 400 mg denne ako začiatková dávka. Avšak u týchto pacientov sa odporúča opatrnosť. Dávku možno znížiť, ak nie je tolerovaná. Ak je tolerovaná, dávka sa môže zvýšiť pre nedostatočnú účinnosť (pozri časti 4.4 a 5.2).

Starší pacienti: Farmakokinetika imatinibu sa nesledovala osobitne u starších pacientov. V klinických skúšaníach s dospelými pacientmi, z ktorých viac ako 20 % bolo vo veku 65 rokov a starší, sa nepozorovali významné rozdiely vo farmakokinetike súvisiace s vekom. Nie je potrebné osobitné odporúčanie na dávkovanie u starších pacientov.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Ak sa imatinib podáva súbežne s inými liekmi, sú možné liekové interakcie. Opatrnosť je potrebná pri užívaní imatinibu s inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, niektorými makrolidmi (pozri časť 4.5), substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom (napr. cyklosporínom, pimozidom, takrolimom, sirolimom, ergotamínom, diergotamínom, fentanylom, alfentanilom, terfenadínom, bortezomibom, docetaxelom, chinidínom) alebo warfarínom a inými kumarínovými derivátmi (pozri časť 4.5).

Súbežné užívanie imatinibu a liekov, ktoré indukujú CYP3A4 (napr. dexametazón, fenytoín, karbamazepín, rifampicín, fenobarbital alebo *Hypericum perforatum* – ľubovník bodkovaný) môže významne znížiť expozíciu imatinibu, a tým prípadne zvýšiť riziko zlyhania liečby. Preto je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu silných induktorov CYP3A4 a imatinibu (pozri časť 4.5).

Hypotyreóza

Klinické prípady hypotyreózy sa zaznamenali u pacientov po tyreoidektómii, ktorí počas liečby imatinibom dostávali ako substitúciu levotyroxín (pozri časť 4.5). U takýchto pacientov sa majú dôsledne monitorovať hladiny tyreotropínu (TSH).

Hepatotoxicita

Imatinib sa metabolizuje hlavne v pečeni a iba 13 % sa vylučuje obličkami. U pacientov s poruchou funkcie pečene (ľahkou, stredne závažnou alebo závažnou) sa majú dôsledne monitorovať periférny krvný obraz a hladiny pečeňových enzýmov (pozri časti 4.2, 4.8 a 5.2). Musí sa vziať do úvahy, že pacienti s GIST môžu mať v pečeni metastázy, ktoré môžu spôsobiť poruchu funkcie pečene.

Pri imatinibe sa pozorovali prípady poškodenia pečene vrátane zlyhania pečene a nekrózy pečene. Pri kombinovaní imatinibu s režimami vysokých dávok chemoterapie sa pozorovalo zvýšenie závažných reakcií pečene. Funkcia pečene sa má starostlivo monitorovať v prípade, keď sa imatinib kombinuje s režimami chemoterapie, o ktorých je tiež známe, že sa spájajú s poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.5 a 4.8).

Zadržiavanie tekutiny

Závažné zadržiavanie tekutiny (pleurálny výpotok, edém, pľúcny edém, ascites, povrchový edém) sa zaznamenalo u približne 2,5 % pacientov s novodiagnostikovanou CML užívajúcich imatinib. Preto sa značne odporúča pravidelne kontrolovať hmotnosť pacientov. Neočakávané rýchle zvýšenie hmotnosti sa má dôsledne vyšetriť a ak je to potrebné, má sa začať s primeranou podpornou starostlivosťou a liečebnými opatreniami. V klinických skúšaníach bol zvýšený výskyt týchto udalostí u starších pacientov a pacientov s ochorením srdca v anamnéze. Preto sa má postupovať opatrne u pacientov s poruchou funkcie srdca.

Pacienti s ochorením srdca

Pacientov s ochorením srdca, rizikovými faktormi pre zlyhávanie srdca alebo zlyhávaním obličiek v anamnéze je potrebné starostlivo sledovať a každého pacienta s prejavmi alebo príznakmi poukazujúcimi na zlyhávanie srdca alebo obličiek je potrebné vyšetriť a liečiť.

U pacientov s hypereozinofilným syndrómom (HES) a s okultnou infiltráciou do myokardu bunkami HES sa pri začatí liečby imatinibom spájali ojedinelé prípady kardiogénneho šoku/poruchy funkcie ľavej komory s degranuláciou buniek HES. Po podaní systémových steroidov, po zavedení opatrení na podporu cirkulácie a dočasnom vysadení imatinibu bolo ochorenie podľa hlásení reverzibilné. Pretože pri imatinibe boli menej často hlásené nežiaduce udalosti týkajúce sa srdca, má sa u pacientov s HES/CEL pred začatím liečby imatinibom zvážiť dôkladné vyhodnotenie pomeru jej prínosu/rizika.

Myelodysplastické/myeloproliferatívne ochorenia s preskupeniami génu PDGFR by sa mali spájať s vysokými hladinami eozinofilov. Pred podaním imatinibu sa má preto zväžiť vyhodnotenie stavu kardiológom, echokardiografické vyšetrenie a stanovenie sérového troponínu u pacientov s HES/CEL a u pacientov s MDS/MPD spojenými s vysokými hladinami eozinofilov. Ak je niektorý nález abnormálny, má sa na začiatku liečby zväžiť sledovanie kardiológom a profylaktické použitie systémových steroidov (1 – 2 mg/kg) počas jedného až dvoch týždňov súbežne s imatinibom.

Gastrointestinálne krvácanie

V štúdií s pacientmi s neresekovateľným a/alebo metastázujúcim GIST sa hlásilo gastrointestinálne krvácanie a aj krvácanie do vnútra nádoru (pozri časť 4.8). Na základe dostupných údajov sa nezistili žiadne predispozičné faktory (napr. veľkosť nádoru, umiestnenie nádoru, poruchy zrážania krvi), ktoré by zaradili pacientov s GIST do skupiny s vyšším rizikom niektorého z uvedených typov krvácania. Pretože zvýšená vaskularizácia a náchylnosť ku krvácaniu sú charakteristickou črtou a súčasťou klinického priebehu GIST, majú sa u všetkých pacientov používať štandardné postupy na sledovanie a liečbu krvácania.

Po uvedení lieku na trh u pacientov s CML, ALL a inými ochoreniami (pozri časť 4.8) bola zaznamenaná gastrická antrálna vaskulárna ektázia (GAVE), zriedkavá príčina gastrointestinálneho krvácania. V prípade potreby sa má zväžiť ukončenie liečby Imatinibom Vipharm.

Syndróm z rozpadu nádoru

Vzhľadom na možný výskyt syndrómu z rozpadu nádoru (TLS) sa pred začatím liečby imatinibom odporúča úprava klinicky významnej dehydratácie a liečba vysokých hladín kyseliny močovej (pozri časť 4.8).

Laboratórne vyšetrenia

Počas liečby imatinibom sa musia pravidelne vykonávať kontroly kompletného krvného obrazu. Liečba imatinibom sa u pacientov s CML spájala s neutropéniou alebo trombocytopéniou. Výskyt týchto cytopénií však pravdepodobne súvisí s fázou liečeného ochorenia a je častejší u pacientov v akcelerovanej fáze CML alebo blastikkej kríze ako u pacientov v chronickej fáze CML. Liečbu imatinibom možno prerušiť alebo možno znížiť dávku, ako sa odporúča v časti 4.2.

U pacientov, ktorí dostávajú imatinib, sa majú pravidelne vykonávať testy funkcie pečene (stanovenie hladín aminotransferáz, bilirubínu, alkalickéj fosfatázy).

U pacientov so zhoršenou funkciou obličiek sa expozícia imatinibu v plazme zdá byť vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek, pravdepodobne ako následok zvýšenej plazmatickej hladiny alfa-kyslého glykoproteínu (AGP), väzby imatinibu na bielkoviny u týchto pacientov. Pacientom so zhoršenou funkciou obličiek sa má podať najnižšia začiatková dávka. Pri liečbe pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek je potrebná opatrnosť. Dávku možno znížiť, ak nie je tolerovaná (pozri časť 4.2 a 5.2).

Dlhodobá liečba imatinibom môže byť spojená s klinicky významným poklesom funkcie obličiek. Pred začatím liečby imatinibom je preto potrebné vyšetriť funkciu obličiek a dôkladne ju kontrolovať počas liečby, osobitnú pozornosť treba venovať pacientom vykazujúcim rizikové faktory pre renálnu dysfunkciu. Ak sa zistí renálna dysfunkcia, je potrebné predpísať adekvátnu liečbu a starostlivosť v súlade so štandardnými liečebnými postupmi.

Reaktivácia hepatitídy B

Reaktivácia hepatitídy B u pacientov, ktorí sú chronickými prenášačmi tohto vírusu, sa vyskytla v prípade, že títo pacienti užívali inhibítory BCR-ABL-tyrozínkinázy. Niektoré prípady viedli k akútnemu zlyhaniu pečene alebo k fulminantnej hepatitíde, ktorých výsledkom bola transplantácia pečene alebo úmrtie.

Pacienti majú byť vyšetrení na HBV infekciu pred začatím liečby Imatinibom Vipharm. Pred začatím liečby u pacientov s pozitívnym sérologickým testom na hepatitídu B (vrátane pacientov s aktívnym ochorením) a u pacientov s pozitívnym testom na HBV infekciu počas liečby je potrebné konzultovať

s odborníkmi na ochorenia pečene a liečbu hepatitídy B. Prenášači vírusu HBV, ktorí potrebujú liečbu Imatinibom Vipharm, majú byť pozorne sledovaní na prejavy a symptómy aktívnej HBV infekcie počas celej liečby a niekoľko mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

Fototoxicita

Je potrebné vyhnúť sa alebo minimalizovať expozíciu priamemu slnečnému žiareniu kvôli riziku fototoxicity spojenej s liečbou imatinibom. Pacienti majú byť poučení, aby používali ochranný odev a krém na opaľovanie s vysokým slnečným ochranným faktorom (SPF).

Trombotická mikroangiopatia

Inhibitory BCR-ABL tyrozínkinázy (TKIs, tyrosine kinase inhibitors) boli asociované s trombotickou mikroangiopatiou (TMA, thrombotic microangiopathy) vrátane individuálnych hlásení pre Imatinib Vipharm (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta užívajúceho Imatinib Vipharm vyskytnú laboratórne alebo klinické príznaky súvisiace s TMA, liečba sa má prerušiť a má sa uskutočniť dôkladné hodnotenie TMA, vrátane aktivity ADAMTS13 a stanovenia anti-ADAMTS13 protilátok. Ak sú protilátky anti-ADAMTS13 zvýšené v spojení s nízkou aktivitou ADAMTS13, liečba Imatinib Vipharm sa nemá obnoviť.

Pediatrická populácia

Zaznamenali sa hlásenia o prípadoch spomalenia rastu u detí a prepupertálnych detí, ktoré dostávali imatinib. V observačnej štúdiu u detskej populácie s CML bolo hlásené štatisticky významné zníženie (ale s neistou/nejasnou klinickou významnosťou) v strednom skóre štandardných odchýlok výšky po 12 a 24 mesiacoch liečby u dvoch malých podskupín bez vzťahu k pubertálnemu statusu alebo pohlaviu. Odporúča sa dôkladný monitoring rastu u detí liečených imatinibom (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Liečivá, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie imatinibu:

Liečivá, ktoré inhibujú aktivitu izoenzýmu CYP3A4 cytochrómu P450 (napr. inhibítory proteáz ako indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sachinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azolové antimykotiká vrátane ketokonazolu, itrakonazolu, posakonazolu, vorikonazolu; niektoré makrolidy ako erytromycín, klaritromycín a telitromycín), môžu spomaliť metabolizmus a zvýšiť koncentrácie imatinibu. Expozícia imatinibu sa významne zvýšila (priemerná hodnota C_{max} imatinibu vzrástla o 26 % a hodnota AUC o 40 %) u zdravých jedincov, keď sa imatinib podal súbežne s jednorazovou dávkou ketokonazolu (inhibitor CYP3A4). Opatrnosť je potrebná pri podávaní imatinibu s inhibítormi rodiny CYP3A4.

Liečivá, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie imatinibu:

Liečivá, ktoré indukujú aktivitu CYP3A4 (napr. dexametazón, fenytoín, karbamazepín, rifampicín, fenobarbital, fosfenytoín, primidón alebo *Hypericum perforatum* – ľubovník bodkovaný), môžu významne znížiť expozíciu imatinibu, a tým prípadne zvýšiť riziko zlyhania liečby. Predchádzajúca liečba opakovaným podávaním 600 mg rifampicínu, po ktorej nasledovala jednorazová dávka 400 mg imatinibu, spôsobila pokles C_{max} o najmenej 54 % a AUC_(0-∞) o najmenej 74 % oproti zodpovedajúcim hodnotám bez liečby rifampicínom. Podobné výsledky sa pozorovali u pacientov s malígnymi gliómami liečených imatinibom počas užívania antiepileptík indukujúcich enzýmy (EIAED), napr. karbamazepínu, oxkarmazepínu a fenytoínu. Hodnota AUC imatinibu v plazme sa znížila o 73 % v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívali EIAED. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu rifampicínu alebo iných silných induktorov CYP3A4 a imatinibu.

Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môže zmeniť imatinib

Imatinib zvyšuje priemernú hodnotu C_{max} simvastatínu (substrát CYP3A4) na 2-násobok a hodnotu AUC na 3,5-násobok, čo poukazuje na inhibíciu CYP3A4 imatinibom. Preto sa odporúča opatrnosť pri podávaní imatinibu so substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým indexom (napr. cyklosporínom, pimozidom, takrolimom, sirolimom, ergotamínom, diergotamínom, fentanylom, alfentanilom, terfenadínom, bortezomibom, docetaxelom a chinidínom). Imatinib môže zvyšovať plazmatickú koncentráciu iných liečiv metabolizovaných CYP3A4 (napr. triazolobenzodiazepíny, blokátory

kalciových kanálov dihydropyridínového typu, niektoré inhibítory HMG-CoA-reduktázy, t.j. statíny atď.).

Pre známe zvýšené riziko krvácania spojené s použitím imatinibu (napr. hemorágia) majú pacienti, ktorí potrebujú antikoaguláciu, dostávať nízkomolekulový alebo štandardný heparín namiesto kumarínových derivátov, napr. warfarínu.

Imatinib *in vitro* inhibuje aktivitu izoenzýmu CYP2D6 cytochrómu P450 v podobných koncentráciách, aké ovplyvňujú aktivitu CYP3A4. Imatinib v dávke 400 mg dvakrát denne mal inhibičný účinok na metabolizmus metoprololu sprostredkovaný CYP2D6, so zvýšením hodnoty C_{max} a hodnoty AUC metoprololu približne o 23 % (90 % IS [1,16 – 1,30]). Úpravy dávky sa nezdajú byť potrebné, keď sa imatinib podáva súbežne so substrátmi CYP2D6, pri substrátoch CYP2D6 s úzkym terapeutickým indexom, ako je metoprolol, sa však odporúča opatrnosť. U pacientov liečených metoprololom sa má zvážiť klinické monitorovanie.

Imatinib *in vitro* inhibuje O-glukuronidáciu paracetamolu s hodnotou K_i 58,5 mikromolov/l. Táto inhibícia sa nepozorovala *in vivo* po podaní 400 mg imatinibu a 1 000 mg paracetamolu. Vyššie dávky imatinibu a paracetamolu sa nesledovali.

Preto je potrebná opatrnosť pri súbežnom používaní vysokých dávok imatinibu a paracetamolu.

U pacientov po tyreoidektómii, ktorí dostávajú levotyroxín, sa pri súbežnom podávaní imatinibu môže znížiť expozícia levotyroxínu v plazme (pozri časť 4.4). Preto sa odporúča opatrnosť. Mechanizmus pozorovanej interakcie však v súčasnosti nie je známy.

Klinické skúsenosti so súbežným podávaním imatinibu a chemoterapie sú u pacientov s Ph+ ALL (pozri časť 5.1), ale liekové interakcie medzi imatinibom a režimami chemoterapie nie sú uspokojivo opísané. Nežiaduce udalosti pri imatinibe, napr. hepatotoxicita, myelosupresia alebo iné, sa môžu zhoršiť a vyskytli sa správy o tom, že súbežné použitie s L-asparaginázou sa môže spájať so zvýšenou hepatotoxicitou (pozri časť 4.8). Preto použitie imatinibu v kombinácii vyžaduje mimoriadnu opatrnosť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku je nutné poučiť, aby počas liečby používali účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Údaje o použití imatinibu u gravidných žien sú obmedzené. V hláseniach uvedených po uvedení lieku na trh sa u žien užívajúcich imatinib uvádzali spontánne potraty a vrodené anomálie u dočiat. Štúdie na zvieratách však preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3) a nie je známe potenciálne riziko pre plod. Imatinib sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne potrebné. Ak sa použije počas gravidity, pacientka sa musí oboznámiť s prípadným rizikom pre plod.

Dojčenie

Údaje o distribúcii imatinibu do materského mlieka u ľudí sú obmedzené. Štúdie u dvoch dojčiacich žien preukázali, že imatinib aj jeho aktívny metabolit sa môžu distribuovať do materského mlieka u ľudí. Stanovená hodnota pomeru v mlieku a v plazme skúmaná u jednej pacientky bola 0,5 pre imatinib a 0,9 pre metabolit, čo naznačuje väčšiu distribúciu metabolitu do mlieka. Ak sa zváži kombinovaná koncentrácia imatinibu a metabolitu a maximálny denný príjem mlieka dojčatami, celková očakávaná expozícia bude nízka (~10 % terapeutickej dávky). Pretože účinky expozície nízkym dávkam imatinibu u dočiat nie sú známe, ženy užívajúce imatinib nemajú dojčiť.

Fertilita

V predklinických štúdiách nebola ovplyvnená fertilita samcov a samíc potkana (pozri časť 5.3). Štúdie u pacientov užívajúcich imatinib zameriavacích sa na jeho účinok na fertilitu a gametogénu sa

nevykonali. Pacienti, ktorí majú obavy z poruchy fertility počas liečby imatinibom, sa majú poradiť so svojim lekárom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti sa majú upozorniť na možný výskyt nežiaducich účinkov počas liečby imatinibom, ako sú závrat, neostré videnie alebo somnolencia. Preto sa odporúča opatrnosť pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

U pacientov v pokročilých štádiách malignít sa môže vyskytovať mnoho komplikovaných stavov, ktoré sťažujú stanovenie kauzality nežiaducich reakcií pre rôznorodosť príznakov súvisiacich s primárnym ochorením, progresiu primárneho ochorenia a súbežné podávanie početných liekov.

V klinických skúšaní pri CML sa ukončenie liečby pre nežiaduce reakcie súvisiace s liekom pozorovalo u 2,4 % novodiagnostikovaných pacientov, 4 % pacientov v neskoršej chronickej fáze po zlyhaní liečby interferónom, 4 % pacientov v akcelerovanej fáze po zlyhaní liečby interferónom a 5 % pacientov v blastickej kríze po zlyhaní liečby interferónom. Pri GIST sa skúšaný liek vysadil pre nežiaduce reakcie súvisiace s liekom u 4 % pacientov.

Nežiaduce reakcie boli podobné pri všetkých indikáciách, okrem dvoch prípadov. Myelosupresia sa pozorovala vo väčšom rozsahu u pacientov s CML ako u pacientov s GIST, čo je pravdepodobne dôsledkom primárneho ochorenia. V štúdií s pacientmi s neresekovateľným a/alebo metastázujúcim GIST sa vyskytlo u 7 (5 %) pacientov krvácanie 3./4. stupňa podľa všeobecných kritérií toxicity (CTC), a to gastrointestinálne krvácanie (3 pacienti), krvácanie vo vnútri nádoru (3 pacienti) alebo oboje (1 pacient). Lokalizácia gastrointestinálnych nádorov mohla byť príčinou gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4). Gastrointestinálne krvácanie a krvácanie z nádoru môžu byť závažné a niekedy smrteľné. Najčastejšie zaznamenané ($\geq 10\%$) nežiaduce reakcie súvisiace s liekom u oboch ochorení boli slabá nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha, únava, bolesť svalov, svalové kŕče a vyrážka. Povrchové edémy boli častým nálezom vo všetkých štúdiách a popísali sa prevažne ako periorbitálne edémy alebo edémy dolných končatín. Tieto edémy však boli len zriedka závažné a možno ich zvládnuť diuretikami, inými podpornými opatreniami alebo znížením dávky imatinibu.

Keď sa imatinib kombinoval s vysokými dávkami chemoterapie u pacientov s Ph⁺ ALL, pozorovali sa prechodné toxické účinky na pečeň so zvýšením hladín aminotransferáz a hyperbilirubinémie. S ohľadom na obmedzený súbor údajov o bezpečnosti boli doteraz hlásené nežiaduce udalosti u pediatrickej populácie zhodné so známym bezpečnostným profilom u dospelých s Ph⁺ ALL. Hoci je bezpečnostná databáza týkajúca sa pediatrických pacientov s Ph⁺ ALL limitovaná, neboli zaznamenané žiadne nové nežiaduce účinky.

Rôzne nežiaduce reakcie, ako je pleurálny výpotok, ascites, pľúcny edém a rýchle zvýšenie hmotnosti s povrchovým edémom alebo bez neho, možno súhrnne opísať ako „zadržiavanie tekutiny“. Tieto reakcie sa zvyčajne dajú zvládnuť dočasným vysadením imatinibu a podávaním diuretík a inými vhodnými podpornými opatreniami. Niektoré z týchto reakcií však môžu byť závažné alebo ohrozujúce život a niekoľko pacientov v blastickej kríze zomrelo po komplikovanom klinickom obraze pleurálneho výpotku, kongestívneho zlyhávania srdca a zlyhania obličiek. V pediatrických klinických skúšaní sa nezistili žiadne osobitné údaje týkajúce sa bezpečnosti.

Nežiaduce reakcie

Nežiaduce reakcie, ktoré sa zaznamenali častejšie ako len v ojedinelých prípadoch, sa uvádzajú nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie výskytu. Kategórie frekvencií sú definované pomocou nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí frekvencie, najčastejšie ako prvé.

Nežiaduce reakcie a ich frekvencie sú uvedené v Tabuľke 1.

Tabuľka 1 Prehľad nežiaducich reakcií zoradených v tabuľke

Infekcie a nákazy	
<i>Menej časté:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nazofaryngitída, pneumónia ¹ , sinusitída, celulitída, infekcia horných dýchacích ciest, chrípka, infekcia močových ciest, gastroenteritída, sepsa
<i>Zriedkavé:</i>	Hubová infekcia
<i>Neznáme:</i>	Reaktivácia hepatitídy B*
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
<i>Zriedkavé:</i>	Syndróm z rozpadu nádoru
<i>Neznáme:</i>	Krvácanie z nádoru/nekróza nádoru*
Poruchy imunitného systému	
<i>Neznáme:</i>	Anafylaktický šok*
Poruchy krvi a lymfatického systému	
<i>Veľmi časté:</i>	Neutropénia, trombocytopenia, anémia
<i>Časté:</i>	Pancytopenia, febrilná neutropénia
<i>Menej časté:</i>	Trombocytémia, lymfopénia, útlm kostnej drene, eozinofília, lymfadenopatia
<i>Zriedkavé:</i>	Hemolytická anémia, trombotická mikroangiopatia
Poruchy metabolizmu a výživy	
<i>Časté:</i>	Anorexia
<i>Menej časté:</i>	Hypokaliémia, zvýšenie chuti do jedenia, hypofosfatémia, zníženie chuti do jedenia, dehydratácia, dna, hyperurikémia, hyperkalcémia, hyperglykémia, hyponatriémia
<i>Zriedkavé:</i>	Hyperkaliémia, hypomagneziémia
Psychické poruchy	
<i>Časté:</i>	Nespavosť
<i>Menej časté:</i>	Depresia, zníženie libida, úzkosť
<i>Zriedkavé:</i>	Zmätenosť
Poruchy nervového systému	
<i>Veľmi časté:</i>	Bolesť hlavy ²
<i>Časté:</i>	Závrat, parestézia, poruchy vnímania chuti, hypestézia
<i>Menej časté:</i>	Migréna, somnolencia, synkopa, periférna neuropatia, zhoršenie pamäti, zápal sedacieho nervu, syndróm nepokojných nôh, tremor, krvácanie do mozgu
<i>Zriedkavé:</i>	Zvýšenie vnútrolebkového tlaku, kŕče, neuritída zrkovitého nervu
<i>Neznáme:</i>	Cerebrálny edém*
Poruchy oka	
<i>Časté:</i>	Opuch očného viečka, zvýšená lakrimácia, krvácanie do spojoviek, konjunktivitída, suchosť očí, rozmazané videnie
<i>Menej časté:</i>	Podráždenie očí, bolesť očí, orbitálny edém, krvácanie do skléry, krvácanie do sietnice, blefaritída, makulárny edém
<i>Zriedkavé:</i>	Katarakta, glaukóm, edém zrkovitej papily
<i>Neznáme:</i>	Krvácanie do sklovca*

Poruchy ucha a labyrintu	
<i>Menej časté:</i>	Vertigo, tinnitus, strata sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
<i>Menej časté:</i>	Palpitácie, tachykardia, kongestívne zlyhávanie srdca ³ , pľúcny edém
<i>Zriedkavé:</i>	Arytmia, fibrilácia predsiení, zastavenie srdca, infarkt myokardu, angína peckoris, perikardiálny výpotok
<i>Neznáme</i>	Perikarditída*, tamponáda srdca*
Poruchy ciev⁴	
<i>Časté:</i>	Sčervenenie, krvácanie
<i>Menej časté:</i>	Hypertenzia, hematóm, subdurálny hematóm, periférny pocit chladu, hypotenzia, Raynaudov fenomén
<i>Neznáme:</i>	Trombóza/embólia*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
<i>Časté:</i>	Dyspnoe, epistaxa, kašeľ
<i>Menej časté:</i>	Pleurálny výpotok ⁵ , bolesť hltana a hrtana, faryngitída
<i>Zriedkavé:</i>	Bolesť pohrudnice, pľúcna fibróza, pľúcna hypertenzia, krvácanie do pľúc
<i>Neznáme:</i>	Akútne respiračné zlyhanie ^{11*} , intersticiálna choroba pľúc*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
<i>Veľmi časté:</i>	Nauzea, hnačka, vracanie, dyspepsia, bolesť brucha ⁶
<i>Časté:</i>	Flatulencia, distenzia brucha, gastroezofageálny reflux, zápcha, suchosť v ústach, gastritída
<i>Menej časté:</i>	Stomatitída, ulcerácia v ústach, gastrointestinálne krvácanie ⁷ , eruktácia, meléna, ezofagitída, ascites, vred žalúdka, hemateméza, cheilitída, dysfágia, pankreatitída
<i>Zriedkavé:</i>	Kolitída, ileus, zápalové ochorenie čriev
<i>Neznáme:</i>	Ileus/obštrukcia čriev*, gastrointestinálna perforácia*, divertikulitída*, gastrická antrálna vaskulárna ektázia (GAVE)*
Poruchy pečene a žlčových ciest	
<i>Časté:</i>	Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov
<i>Menej časté:</i>	Hyperbilirubinémia, hepatitída, žltáčka
<i>Zriedkavé:</i>	Zlyhanie pečene ⁸ , nekróza pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
<i>Veľmi časté:</i>	Periorbitálny edém, dermatitída/ekzém/vyrážka
<i>Časté:</i>	Pruritus, edém tváre, suchosť kože, erytém, alopecia, nočné potenie, fotosenzitívna reakcia
<i>Menej časté:</i>	Pľuzgierovitá vyrážka, pomliaždeniny, zvýšené potenie, urtikária, ekchymóza, zvýšená náchylnosť k tvorbe podliatín, hypotrichóza, znížená pigmentácia kože, exfoliatívna dermatitída, lámavosť nechtov, folikulitída, petechie, psoriáza, purpura, zvýšená pigmentácia kože, bulózne erupcie
<i>Zriedkavé:</i>	Akútna febrilná neutrofilná dermatóza (Sweetov syndróm), zmena sfarbenia nechtov, angioneurotický edém, vezikulárna vyrážka, multiformný erytém, leukocytoklastická vaskulitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)

<i>Neznáme:</i>	Syndróm palmoplantárnej erytrodyzestézie*, lichenoidná keratóza*, <i>lichen planus</i> *, toxická epidermálna nekrolýza*, vyrážka po podaní lieku s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)*, pseudoporfýria *
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
<i>Veľmi časté:</i>	Svalové spazmy a kŕče, muskuloskeletálna bolesť vrátane myalgie ⁹ , artralgie a bolesť kostí ¹⁰
<i>Časté:</i>	Opuch kĺbov
<i>Menej časté:</i>	Stuhnutosť kĺbov a svalov
<i>Zriedkavé:</i>	Svalová slabosť, artritída, rabdomyolýza/myopatia
<i>Neznáme:</i>	Avaskulárna nekróza/nekróza bedra*, spomalenie rastu u detí*
Poruchy obličiek a močových ciest	
<i>Menej časté:</i>	Bolesť obličiek, hematúria, akútne zlyhanie obličiek, častejšie močenie
<i>Neznáme:</i>	Chronické zlyhávanie obličiek
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
<i>Menej časté:</i>	Gynekomastia, erektilná dysfunkcia, menorágia, nepravidelná menštruácia, porucha sexuálnej funkcie, bolesť bradaviek, zväčšenie prsníkov, skrotálny edém
<i>Zriedkavé:</i>	Hemoragické <i>corpus luteum</i> /hemoragická ovariálna cysta
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
<i>Veľmi časté:</i>	Retencia tekutiny a edém, únava
<i>Časté:</i>	Slabosť, pyrexia, anasarca, zimnica, stuhnutosť
<i>Menej časté:</i>	Bolesť na hrudi, celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
<i>Veľmi časté:</i>	Zvýšenie hmotnosti
<i>Časté:</i>	Zníženie hmotnosti
<i>Menej časté:</i>	Zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi, zvýšenie hladiny kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšenie hladiny laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšenie hladiny alkalickéj fosfatázy v krvi
<i>Zriedkavé:</i>	Zvýšenie hladiny amylázy v krvi

* Nasledovné typy reakcií po podaní imatinibe sa hlásili hlavne zo skúseností po uvedení lieku na trh. Zahŕňajú spontánne hlásenia o prípadoch, ako aj závažné nežiaduce udalosti z prebiehajúcich štúdií, programov rozšíreného prístupu k lieku, klinických farmakologických štúdií a výskumných štúdií pri neschválených indikáciách. Pretože sa tieto reakcie hlásili u populácie neurčitej veľkosti, nie je vždy možné spoľahlivo odhadnúť ich frekvenciu alebo určiť príčinný vzťah k expozícii imatinibu.

- 1 Pneumónia sa hlásila najčastejšie u pacientov s transformovanou CML a u pacientov s GIST.
- 2 Bolesť hlavy sa najčastejšie vyskytovala u pacientov s GIST.
- 3 Pri zohľadnení pacientorokov sa srdcové príhody, vrátane kongestívneho zlyhávania srdca, pozorovali častejšie u pacientov s transformovanou CML ako u pacientov s chronickou CML.
- 4 Sčervenenie bolo najčastejšie u pacientov s GIST a krvácanie (hematóm, hemorágia) bolo najčastejšie u pacientov s GIST a u pacientov s transformovanou CML (CML- AP a CML-BC).
- 5 Pleurálny výpotok sa hlásil častejšie u pacientov s GIST a u pacientov s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC) ako u pacientov s chronickou CML.
- 6+7 Bolesť brucha a gastrointestinálne krvácanie sa najčastejšie pozorovali u pacientov s GIST.
- 8 Hlásilo sa niekoľko smrteľných prípadov zlyhania pečene a nekrózy pečene.
- 9 Muskuloskeletálna bolesť počas liečby imatinibom alebo po jej ukončení bola pozorovaná v hláseniach po uvedení lieku na trh.
- 10 Bolesť svalov a kostí a s ňou súvisiace udalosti sa pozorovali častejšie u pacientov s CML ako u pacientov s GIST.

- 11 Fatálne prípady sa hlásili u pacientov s pokročilým ochorením, závažnými infekciami, závažnou neutropéniou a inými závažnými sprievodnými ochoreniami.

Opis vybraných nežiaducich reakcií:

V súvislosti s inhibítormi BCR-ABL-tyrozínkinázy bola hlásená reaktivácia hepatitídy B. Niektoré prípady viedli k akútnemu zlyhaniu pečene alebo k fulminantnej hepatitíde, ktorých výsledkom bola transplantácia pečene alebo úmrtie (pozri časť 4.4).

Odchýlky laboratórnych hodnôt

Hematologické vyšetrenia

Cytopénie, hlavne neutropénia a trombocytopénia, sa opakovane pozorovali vo všetkých štúdiách pri CML, so sklonom k častejšiemu výskytu pri vysokých dávkach ≥ 750 mg (štúdia fázy I). Výskyt cytopénií však jednoznačne závisel aj od fázy ochorenia, pričom 3. alebo 4. stupeň neutropénií (ANC $< 1,0 \times 10^9/l$) a trombocytopénií (počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$) sa vyskytoval 4- až 6-krát častejšie v blastickej kríze a akcelerovanej fáze (59 – 64 % neutropénií a 44 – 63 % trombocytopénií) v porovnaní s novodiagnostikovanými pacientmi v chronickej fáze CML (16,7 % neutropénií a 8,9 % trombocytopénií). Pri novodiagnostikovanej chronickej fáze CML sa pozoroval 4. stupeň neutropénie (ANC $< 0,5 \times 10^9/l$) u 3,6 % pacientov a trombocytopénie (počet trombocytov $< 10 \times 10^9/l$) u < 1 % pacientov. Medián trvania neutropenických epizód bol zvyčajne v rozmedzí od 2 do 3 týždňov, trombocytopenických epizód od 3 do 4 týždňov. Tieto udalosti možno obvykle zvládnuť buď znížením dávky, alebo prerušením liečby imatinibom, ale v zriedkavých prípadoch si môžu vyžadovať trvalé ukončenie liečby. U pediatrických pacientov s CML boli najčastejšie pozorovanými príznakmi toxicity 3. alebo 4. stupeň cytopénií vrátane neutropénie, trombocytopénie a anémie. Spravidla sa vyskytujú počas prvých mesiacov liečby.

V štúdiu u pacientov s nerekovateľným a/alebo metastázujúcim GIST sa hlásila anémia 3. stupňa u 5,4 % a 4. stupňa u 0,7 % pacientov a mohla súvisieť s gastrointestinálnym krvácaním alebo krvácaním do nádoru aspoň u niektorých z týchto pacientov. Neutropénia 3. stupňa sa pozorovala u 7,5 % a 4. stupňa u 2,7 % pacientov, trombocytopénia 3. stupňa u 0,7 % pacientov. U žiadneho pacienta sa neobjavila trombocytopénia 4. stupňa. Pokles počtu leukocytov (WBC) a neutrofilov sa objavoval najmä počas prvých 6 týždňov liečby, neskôr boli hodnoty pomerne stále.

Biochemické vyšetrenia

Závažné zvýšenie hladín aminotransferáz ($< 5\%$) alebo bilirubínu ($< 1\%$) sa pozorovalo u pacientov s CML a zvyčajne sa zvládlo znížením dávky alebo prerušením liečby (medián trvania týchto epizód bol približne 1 týždeň). Liečba sa musela trvalo ukončiť pre odchýlky pečenevých laboratórnych testov u menej ako 1 % pacientov s CML. U pacientov s GIST (štúdia B2222) sa pozorovalo zvýšenie hladiny ALT (alanínaminotransferázy) 3. alebo 4. stupňa u 6,8 % a zvýšenie hladiny AST (aspartátaminotransferázy) 3. alebo 4. stupňa u 4,8 % pacientov. Hladina bilirubínu sa zvýšila u menej ako 3 % pacientov.

Vyskytli sa prípady cytolytickej a cholestatickej hepatitídy a zlyhania pečene, ktoré sa niekedy skončili smrťou, vrátane jedného pacienta po užití vysokej dávky paracetamolu.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reaktivácia hepatitídy B

Reaktivácia hepatitídy B bola hlásená v súvislosti s inhibítormi BCR-ABL-tyrozínkinázy. Niektoré prípady viedli k akútnemu zlyhaniu pečene alebo k fulminantnej hepatitíde, ktorých výsledkom bola transplantácia pečene alebo úmrtie (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s dávkami vyššími ako odporúčaná terapeutická dávka sú obmedzené. Ojedinelé prípady predávkovania imatinibom boli hlásené spontánne a v literatúre. V prípade predávkovania má byť pacient pod dohľadom a má sa mu podať primeraná symptomatická liečba. Tieto prípady sa podľa hlásení spravidla skončili „zlepšením“ alebo „zotavením“. Pri iných rozmedziach dávok boli hlásené nasledovné udalosti:

Dospelá populácia

1 200 mg až 1 600 mg (dĺžka trvania sa líšila od 1 do 10 dní): Nauzea, vracanie, hnačka, vyrážka, erytém, edém, opuch, únava, svalové kŕče, trombocytopénia, pancytopenia, bolesť brucha, bolesť hlavy, znížená chuť do jedenia.

1 800 mg až 3 200 mg (až 3 200 mg denne počas 6 dní): Slabosť, myalgia, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy, zvýšená hladina bilirubínu, gastrointestinálna bolesť.

6 400 mg (jednorazová dávka): V literatúre zaznamenaný jeden prípad jedného pacienta, u ktorého sa vyskytla nauzea, vracanie, bolesť brucha, pyrexia, opuch tváre, znížený počet neutrofilov, zvýšené hladiny aminotransferáz.

8 g až 10 g (jednorazová dávka): Bolo hlásené vracanie a gastrointestinálna bolesť.

Pediatrická populácia

U jedného 3-ročného chlapca sa po jednorazovej dávke 400 mg vyskytlo vracanie, hnačka a anorexia a u ďalšieho 3-ročného chlapca po jednorazovej dávke 980 mg došlo k zníženiu počtu leukocytov a hnačke.

V prípade predávkovania má byť pacient pod dohľadom a má sa mu podať primeraná podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01XE01

Mechanizmus účinku

Imatinib je nízkomolekulový inhibítor proteíntyrozínkinázy, ktorý účinne inhibuje aktivitu bcr-abl-tyrozínkinázy (TK), ako aj niekoľkých TK receptorov: Kit, receptor pre rastový faktor kmeňových buniek (SCF) kódovaný protoonkogénom c-Kit, receptory diskoidínovej domény (DDR1 a DDR2), receptor faktora stimulujúceho kolónie (CSF-1R) a receptory pre rastový faktor trombocytov alfa beta (PDGFR-alfa a PDGFR-beta). Imatinib môže tiež inhibovať procesy v bunke, ktoré sú sprostredkované aktiváciou týchto kinázových receptorov.

Farmakodynamické účinky

Imatinib je inhibítor proteíntyrozínkinázy, ktorý účinne inhibuje bcr-abl-tyrozínkinázu na bunkovej úrovni *in vitro* a *in vivo*. Látka selektívne inhibuje proliferáciu a indukuje apoptózu bunkových línii s pozitivitou bcr-abl, ako aj čerstvých leukemických buniek od pacientov s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia a od pacientov s akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL).

Zlúčenina vykazuje protinádorovú účinnosť v monoterapii *in vivo* na zvieracích modeloch pri použití nádorových buniek s pozitivitou bcr-abl.

Imatinib je tiež inhibítor tyrozínkináz receptora pre rastový faktor trombocytov (PDGF), PDGF-R, a receptora faktora kmeňových buniek (SCF), c-Kit, a inhibuje bunkové deje sprostredkované PDGF a SCF. Konštitutívna aktivácia proteíntyrozínkináz receptora PDGF alebo abl proteínu ako dôsledok spojenia s rôznymi partnerskými bielkovinami alebo konštitutívna tvorba PDGF sa preukázali v patogenéze MDS/MPD, HES/CEL a DFSP. Imatinib inhibuje signalizáciu a proliferáciu buniek stimulovaných porušenou reguláciou aktivity kináz PDGFR a Abl.

Klinické štúdie pri chronickej myelocytovej leukémii

Účinnosť imatinibu sa zakladá na stupni celkovej hematologickej a cytogenetickej odpovede a prežívaní bez progresie. Okrem novodiagnostikovanej chronickej fázy CML nie sú k dispozícii kontrolované klinické skúšania, ktoré by preukázali klinickú prospešnosť, ako je zmiernenie symptómov súvisiacich s ochorením alebo predĺženie prežívania.

Tri veľké, medzinárodné, otvorené, nekontrolované klinické skúšania fázy II sa vykonali s pacientmi s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph⁺) v pokročilej, blastickej alebo akcelerovanej fáze ochorenia, inými Ph⁺ leukémiami, alebo s CML v chronickej fáze po zlyhaní predchádzajúcej liečby interferénom alfa (IFN). Vykonalo sa jedno veľké, otvorené, multicentrické, medzinárodné, randomizované klinické skúšanie fázy III s pacientmi s novodiagnostikovanou Ph⁺ CML. Okrem toho sa liečili deti v dvoch klinických skúšaniach fázy I a v jednom klinickom skúšaní fázy II. Vo všetkých klinických skúšaniach bolo 38-40 % pacientov vo veku \geq 60 rokov a 10-12 % pacientov vo veku \geq 70 rokov.

Novodiagnostikovaná chronická fáza: Toto klinické skúšanie fázy III u dospelých pacientov porovnávalo liečbu buď samotným imatinibom, alebo kombináciou interferónu alfa (IFN) a cytarabínu (Ara-C). Pacientom s nedostatočnou odpoveďou (nedostatočná kompletná hematologická odpoveď (CHR) po 6 mesiacoch, zvyšovanie WBC, žiadna veľká cytogenetická odpoveď (MCyR) po 24 mesiacoch), stratou odpovede (strata CHR alebo MCyR) alebo so závažnou neznášanlivosťou liečby sa umožnil prechod do skupiny alternatívnej liečby. V skupine imatinibu pacienti dostávali dávku 400 mg denne. V skupine IFN dostávali pacienti cieľovú dávku IFN 5 mil. IU/m²/deň subkutánne v kombinácii s Ara-C 20 mg/m²/deň subkutánne počas 10 dní v mesiaci.

Celkovo bolo randomizovaných 1 106 pacientov, 553 do každej skupiny. Východiskové hodnoty boli medzi oboma skupinami dobre vyvážené. Medián veku bol 51 rokov (rozmedzie 18–70 rokov), 21,9 % pacientov bolo vo veku \geq 60 rokov. Z toho 59 % boli muži a 41 % ženy; 89,9 % pacientov bolo bielych a 4,7 % čiernych. Sedem rokov po zaradení posledného pacienta bol medián trvania liečby prvej línie 82 mesiacov v skupine imatinibu a 8 mesiacov v skupine IFN. Medián trvania liečby imatinibom ako druhej línie bol 64 mesiacov. Celkovo sa pacientom, ktorí dostávali imatinib ako liečbu prvej línie, podávala priemerná denná dávka 406 ± 76 mg. Primárnym koncovým bodom pre hodnotenie účinnosti v klinickom skúšaní bolo prežívanie bez progresie. Progresia bola definovaná ako niektorá z nasledujúcich udalostí: progresia do akcelerovanej fázy alebo blastickej krízy, smrť, strata CHR alebo MCyR, alebo u pacientov, ktorí nedosiahli CHR, zvýšenie WBC napriek primeraným terapeutickým opatreniam. Hlavné sekundárne koncové body boli veľká cytogenetická odpoveď, hematologická odpoveď, molekulárna odpoveď (vyhodnotenie minimálneho zvyškového ochorenia), čas do akcelerovanej fázy alebo blastickej krízy a prežívanie. Údaje o dosiahnutej odpovedi sú v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Odpoveď pri novodiagnostikovanej CML (údaje po 84 mesiacoch)

(Najlepší stupeň odpovede)	Imatinib n=553	IFN+Ara-C n=553
Hematologická odpoveď		
Podiel CHR n (%)	534 (96,6 %)*	313 (56,6%)*
[95 % IS]	[94,7 %, 97,9 %]	[52,4 %, 60,8 %]
Cytogenetická odpoveď		
Veľká odpoveď n (%)	490 (88,6 %)*	129 (23,3 %)*
[95 % IS]	[85,7 %, 91,1 %]	[19,9 %, 27,1 %]
Kompletná CyR n (%)	456 (82,5 %)*	64 (11,6 %)*
Čiastočná CyR n (%)	34 (6,1 %)	65 (11,8 %)
Molekulárna odpoveď**		
Veľká odpoveď po 12 mesiacoch (%)	153/305=50,2 %	8/83=9,6 %
Veľká odpoveď po 24	73/104=70,2 %	3/12=25 %

mesiacoch (%)		
Veľká odpoveď po 84 mesiacoch (%)	102/116=87,9 %	3/4=75 %

* p<0,001, Fischerov test
 ** percentuálne podiely molekulárnej odpovede sú založené na dostupných vzorkách
Kritériá hematologickej odpovede (všetky odpovede sa majú potvrdiť po ≥ 4 týždňoch):
 WBC < 10 x 10⁹/l, trombocyty < 450 x 10⁹/l, myelocyty+metamyelocyty < 5% v krvi, žiadne blasty a promyelocyty v krvi, bazofily < 20 %, žiadne extramedulárne postihnutie
Kritériá cytogenetickej odpovede: kompletná (0 % Ph+ metafáz), čiastočná (1–35 %), malá (36–65 %) alebo minimálna (66–95 %). Veľká odpoveď (0–35 %) zahŕňa kompletne aj čiastočné odpovede.
Kritériá veľkej molekulárnej odpovede: v periférnej krvi zníženie množstva transkriptov Bcr-Abl ≥ 3 logaritmy (namerané pomocou PCR stanovenia reverznej transkriptázy v reálnom čase) oproti štandardizovanej východiskovej hodnote.

Miera kompletnej hematologickej odpovede, veľkej cytogenetickej odpovede a kompletnej cytogenetickej odpovede pri liečbe prvej línie sa odhadla pomocou metódy Kaplan-Meiera, pri ktorej pacienti bez odpovede na liečbu boli vylúčení v čase posledného vyšetrenia. Odhadované kumulatívne počty odpovedí pri liečbe prvej línie imatinibom stanovené touto metódou sa zlepšili od 12 mesiacov liečby do 84 mesiacov liečby nasledovným spôsobom: CHR z 96,4 % na 98,4 % a CCyR zo 69,5 % na 87,2 %.

Pri 7 rokoch následného sledovania bolo v skupine imatinibu 93 (16,8 %) príhod progresie: 37 (6,7 %) zahŕňalo progresiu do akcelerovanej fázy/blastickéj krízy, 31 (5,6 %) stratu MCyR, 15 (2,7 %) stratu CHR alebo zvýšenie počtu WBC a 10 (1,8 %) úmrtí nesúvisiacich s CML. Naproti tomu v skupine IFN+Ara-C bolo 165 (29,8 %) príhod, z ktorých 130 sa vyskytlo počas liečby prvej línie IFN+Ara-C.

Odhadovaný podiel pacientov bez progresie do akcelerovanej fázy alebo blastickéj krízy po 84 mesiacoch bol významne vyšší v skupine imatinibu v porovnaní so skupinou IFN (92,5 % oproti 85,1 %, p<0,001). Ročný výskyt progresií do akcelerovanej fázy alebo blastickéj krízy sa znižoval s trvaním liečby a dosahoval menej ako 1 % ročne vo štvrtom a piatom roku. Odhadovaný podiel prežívania bez progresie po 84 mesiacoch bol 81,2 % v skupine imatinibu a 60,6 % v kontrolnej skupine (p<0,001). Ročné počty progresií akéhokoľvek typu pri imatinibe časom tiež klesali.

Celkovo zomrelo 71 (12,8 %) pacientov v skupine imatinibu a 85 (15,4 %) v skupine IFN+Ara-C. Po 84 mesiacoch je odhadované celkové prežívanie 86,4% (83, 90) oproti 83,3 % (80, 87) v randomizovaných skupinách imatinibu a IFN+Ara-C (p=0,073, log-rank test). Tento parameter času-do-príhody je veľmi ovplyvnený vysokým počtom zmeny liečby z IFN+Ara-C na imatinib. Účinok liečby imatinibom na prežívanie v chronickej fáze novodiagnostikovanej CML sa ďalej skúmal v retrospektívnej analýze vyššie uvedených údajov o imatinibe spolu s primárnymi údajmi z ďalšieho klinického skúšania fázy III, v ktorom sa použili IFN+Ara-C (n=325) v rovnakom režime. V tejto retrospektívnej analýze sa preukázalo, že imatinib je lepší ako IFN+Ara-C vzhľadom na celkové prežívanie (p<0,001); počas 42 mesiacov zomrelo 47 (8,5 %) pacientov liečených imatinibom a 63 (19,4 %) pacientov liečených IFN+Ara-C.

Stupeň cytogenetickej odpovede a molekulárnej odpovede mal jednoznačný vplyv na dlhodobé výsledky u pacientov liečených imatinibom. Zatiaľ čo odhadovaných 96 % (93 %) pacientov s CCyR (PCyR) po 12 mesiacoch nemalo progresiu do akcelerovanej fázy/blastickéj krízy po 84 mesiacoch, len 81 % pacientov bez MCyR po 12 mesiacoch nemalo progresiu do pokročilej CML po 84 mesiacoch (p<0,001 celkovo, p=0,25 medzi CCyR a PCyR). U pacientov so znížením množstva transkriptov Bcr-Abl o najmenej 3 logaritmy po 12 mesiacoch bola pravdepodobnosť 99 %, že zostanú bez progresie do akcelerovanej fázy/blastickéj krízy po 84 mesiacoch. Nálezy boli podobné v analýze po 18 mesiacoch ako hraničnej hodnote.

V tomto klinickom skúšaní boli povolené zvýšenia dávky zo 400 mg denne na 600 mg denne, potom zo 600 mg denne na 800 mg denne. Po 42 mesiacoch následného sledovania došlo u 11 pacientov k

potvrdenej strate (v priebehu 4 týždňov) cytogenetickej odpovede. Z týchto 11 pacientov sa zvýšila dávka až na 800 mg denne u 4 pacientov, z ktorých 2 znovu dosiahli cytogenetickú odpoveď (1 čiastočnú a 1 kompletnú, pričom tento pacient dosiahol aj molekulárnu odpoveď), zatiaľ čo zo 7 pacientov, u ktorých sa nezvýšila dávka, iba jeden znovu dosiahol kompletnú cytogenetickú odpoveď. Percentuálna hodnota niektorých nežiaducich reakcií bola vyššia u 40 pacientov, ktorým sa dávka zvýšila na 800 mg denne v porovnaní s populáciou pacientov pred zvýšením dávky (n=551). K častejším nežiaducim reakciám patrili gastrointestinálne krvácania, konjunktivitída a zvýšenie aminotransferáz alebo bilirubínu. Iné nežiaduce reakcie boli hlásené s nižším alebo rovnakým výskytom.

Chronická fáza, zlyhanie interferónu: 532 dospelých pacientov sa liečilo začiatočnou dávkou 400 mg. Pacienti sa rozdelili do troch hlavných kategórií: hematologické zlyhanie (29 %), cytogenetické zlyhanie (35 %), alebo neznášanlivosť interferónu (36 %). Pacienti predtým dostávali liečbu IFN s mediánom trvania 14 mesiacov v dávkach $\geq 25 \times 10^6$ IU/týždeň a všetci boli v neskorej chronickej fáze s mediánom času od stanovenia diagnózy 32 mesiacov. Primárnou premennou účinnosti v tomto klinickom skúšaní bol stupeň veľkej cytogenetickej odpovede (kompletnej a čiastočnej odpovede, 0 až 35 % Ph+ metafáz v kostnej dreni).

V tomto klinickom skúšaní sa u 65 % pacientov dosiahla veľká cytogenetická odpoveď, ktorá bola kompletná u 53 % (potvrdená u 43 %) pacientov (Tabuľka 3). Kompletná hematologická odpoveď sa dosiahla u 95 % pacientov.

Akcelerovaná fáza: Zaradených bolo 235 dospelých pacientov v akcelerovanej fáze ochorenia. Prvých 77 pacientov začalo liečbu dávkou 400 mg, protokol sa následne upravil, aby sa umožnilo vyššie dávkovanie, a zvyšných 158 pacientov začalo dávkou 600 mg.

Primárnou premennou účinnosti bol stupeň hematologickej odpovede, ktorá sa zaznamenala buď ako kompletná hematologická odpoveď, žiadny dôkaz leukémie (t.j. vymiznutie blastov z kostnej drene a krvi, ale bez úplného zotavenia periférnej krvi ako pri kompletnej odpovedi), alebo návrat do chronickej fázy CML. Potvrdená hematologická odpoveď sa dosiahla u 71,5 % pacientov (tabuľka 3).

Dôležité je, že 27,7 % pacientov dosiahlo aj veľkú cytogenetickú odpoveď, ktorá bola kompletná u 20,4 % (potvrdená u 16 %) pacientov. U pacientov liečených dávkou 600 mg je súčasný odhad mediánu prežívania bez progresie ochorenia 22,9 a celkového prežívania 42,5 mesiacov.

Myeloidná blastická kríza: Zaradených bolo 260 pacientov s myeloidnou blastickou krízou. 95 (37 %) z nich dostalo predtým chemoterapiu ako liečbu buď akcelerovanej fázy, alebo blastickej krízy („predtým liečení pacienti“), zatiaľ čo 165 (63 %) liečbu nedostalo („neliečení pacienti“). Prvých 37 pacientov začalo liečbu dávkou 400 mg, protokol sa následne upravil, aby sa umožnilo vyššie dávkovanie, a zvyšných 223 pacientov začalo dávkou 600 mg.

Primárnou premennou účinnosti bola miera hematologickej odpovede hlásená buď ako úplná hematologická odpoveď, bez dôkazu leukémie alebo ako návrat do chronickej fázy CML s použitím rovnakých kritérií ako v prípade štúdie v akcelerovanej fáze. V tejto štúdii sa u 31 % pacientov dosiahla hematologická odpoveď (36 % u predtým neliečených pacientov a 22 % u predtým liečených pacientov). Podiel odpovede bol tiež vyšší u pacientov liečených dávkou 600 mg (33 %) v porovnaní s pacientmi liečenými dávkou 400 mg (16 %, $p = 0,0220$). Súčasný odhadovaný medián prežívania predtým neliečených pacientov bol 7,7 mesiacov, predtým liečených pacientov 4,7 mesiacov.

Lymfoidná blastická kríza: Do štúdie fázy I bol zaradený obmedzený počet pacientov (n = 10). Podiel hematologickej odpovede bol 70 % a jej trvanie 2 – 3 mesiace.

Tabuľka 3 Odpoveď u dospelých pacientov s CML v blastickej kríze

	Klinické skúšanie 0110 Údaje po 37	Klinické skúšanie 0109 Údaje po 40,5	Klinické skúšanie 0102 Údaje po 38

	mesiacoch Chronická fáza, zlyhanie IFN (n=532)	mesiacoch Akcelerovaná fáza (n=235)	mesiacoch Myeloidná blastická kríza (n = 260)
% pacientov (IS95%)			
Hematologická odpoveď ¹	95% (92,3–96,3)	71 % (65,3–77,2)	31 % (25,2 – 36,8)
Kompletná hematologická odpoveď (CHR)	95 %	42 %	8 %
Žiadny dôkaz leukémie (NEL)	Nedá sa použiť	12 %	5 %
Návrat do chronickej fázy (RTC)	Nedá sa použiť	17 %	18 %
Veľká cytogenetická odpoveď ²	65 % (61,2–69,5)	28 % (22,0–33,9)	15 % (11,2 – 20,4)
Kompletná (Potvrdená ³) [95 % IS]	53 % (43 %) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2 %) [0,6 – 4,4]
Čiastočná	12 %	7 %	8 %
<p>1 Kritériá hematologickej odpovede (všetky odpovede sa majú potvrdiť po ≥ 4 týždňoch): CHR: klinické skúšanie 0110 [WBC < 10 x 10⁹/l, trombocyty < 450 x 10⁹/l, myelocyty+metamyelocyty < 5 % v krvi, žiadne blasty a promyelocyty v krvi, bazofily < 20 %, žiadne extramedulárne postihnutie] a klinické skúšania 0102 a 0109 [ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l, trombocyty ≥ 100 x 10⁹/l, žiadne blasty v krvi, blasty v BM < 5 % a žiadne extramedulárne postihnutie]</p> <p>NEL: rovnaké kritériá ako CHR, ale ANC ≥ 1 x 10⁹/l a trombocyty ≥ 20 x 10⁹/l (len klinické skúšania 0102 a 0109)</p> <p>RTC: blasty v BM a PB < 15 %, blasty+promyelocyty v BM a PB < 30 %, bazofily v PB < 20 %, žiadne extramedulárne postihnutie okrem sleziny a pečene (len klinické skúšania 0102 a 0109)</p> <p>BM = kostná dreň, PB = periférna krv</p>			
<p>2 Kritériá cytogenetickej odpovede: Veľká odpoveď zahŕňa kompletné aj čiastočné odpovede: kompletné (0 % Ph+ metafáz), čiastočné (1 – 35 %)</p>			
<p>3 Kompletná cytogenetická odpoveď potvrdená druhým cytogenetickým vyhodnotením kostnej drene vykonaným najmenej 1 mesiac po začiatčom vyšetrení kostnej drene.</p>			

Pediatrická populácia: Celkovo bolo zaradených 26 pediatrických pacientov vo veku < 18 rokov buď s CML v chronickej fáze (n = 11), alebo s CML v blastickej kríze alebo s akútnymi leukémiami s Ph+ (n = 15) do klinického skúšania fázy I so stupňujúcim sa dávkovaním. Bola to skupina intenzívne vopred liečených pacientov, z ktorých predtým 46 % dostalo transplantáciu kostnej drene (BMT) a 73 % kombinovanú chemoterapiu. Pacienti dostávali imatinib v dávke 260 mg/m²/deň (n = 5), 340 mg/m²/deň (n = 9), 440 mg/m²/deň (n = 7) a 570 mg/m²/deň (n = 5). Z 9 pacientov v chronickej fáze CML a dostupnými cytogenetickými údajmi, dosiahli 4 (44 %) kompletnú a 3 (33 %) čiastočnú cytogenetickú odpoveď, s podielom MCyR 77 %.

Celkovo 51 pediatrických pacientov s novodiagnostikovanou a neliečenou CML v chronickej fáze bolo zaradených do otvoreného, multicentrického klinického skúšania fázy II s jedným ramenom liečby. Pacientom sa podával imatinib v dávke 340 mg/m²/deň bez prerušenia, ak neboli prítomné toxické príznaky obmedzujúce dávku. Liečba imatinibom vyvoláva rýchlu odpoveď u novodiagnostikovaných pediatrických pacientov s CML, s CHR 78 % po 8 týždňoch liečby. Vysoký stupeň CHR sprevádza vývoj kompletnej cytogenetickej odpovede (CCyR) u 65 % pacientov, čo je porovnateľné s výsledkami pozorovanými u dospelých. Navyše, sa u 16 % pozorovala čiastočná cytogenetická odpoveď (PCyR) s MCyR 81 %. U väčšiny pacientov, ktorí dosiahli CCyR, sa vyvinula

CCyR medzi 3 a 10 mesiacom liečby, pričom medián času do odpovede na základe odhadu podľa Kaplan-Meiera bol 5,6 mesiacov.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s imatinibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s chronickou myelocytovou leukémiou s pozitívnym chromozómom Philadelphia (bcr-abl translokácia) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Klinické štúdie pri Ph+ ALL

Novodiagnostikovaná Ph+ ALL: V kontrolovanej klinickej štúdií (ADE10) porovnávajúcej imatinib a indukčnú chemoterapiu u 55 novodiagnostikovaných pacientov vo veku 55 rokov a viac sa pri imatinibe podanom ako monoterapia dosiahol významne vyšší podiel kompletnej hematologickej odpovede ako pri chemoterapii (96,3 % oproti 50 %; $p = 0,0001$). Keď sa imatinib podal ako záchranná liečba pacientom, ktorí nereagovali alebo slabo reagovali na chemoterapiu, dosiahla sa kompletná hematologická odpoveď u 9 (81,8 %) z 11 pacientov. Tento klinický účinok sa spájal s väčším poklesom transkriptov bcr-abl u pacientov liečených imatinibom oproti skupine liečených chemoterapiou po 2 týždňoch liečby ($p = 0,02$). Všetci pacienti dostávali po začatí liečby imatinib a konsolidačnú chemoterapiu (pozri tabuľku 3) a hladiny transkriptov bcr-abl boli po 8 týždňoch rovnaké v oboch ramenách. Ako sa očakávalo vzhľadom na dizajn štúdie, nepozoroval sa rozdiel v trvaní remisie, prežívaní bez príznakov ochorenia alebo celkovom prežívaní, hoci pacienti s kompletnou molekulárnou odpoveďou a pretrvávajúcim minimálnym zvyškovým ochorením mali lepšie výsledky z hľadiska trvania remisie ($p = 0,01$) aj prežívania bez príznakov ochorenia ($p = 0,02$).

Výsledky pozorované v populácii 211 pacientov s novodiagnostikovanou Ph+ ALL v štyroch nekontrolovaných klinických štúdiách (AAU02, ADE04, AJP01 a AUS01) sa zhodujú s výsledkami opísanými vyššie. Pri imatinibe v kombinácii s indukčnou chemoterapiou (pozri tabuľku 3) sa dosiahol podiel kompletnej hematologickej odpovede 93 % (147 zo 158 vyhodnotených pacientov) a podiel veľkej cytogenetickej odpovede 90 % (19 z 21 vyhodnotených pacientov). Podiel kompletnej molekulárnej odpovede bol 48 % (49 zo 102 vyhodnotených pacientov). Prežívanie bez príznakov ochorenia (DFS) a celkové prežívanie (OS) konštantne prekračovali 1 rok a boli lepšie ako historická kontrola (DFS $p < 0,001$; OS $p < 0,0001$) v dvoch štúdiách (AJP01 a AUS01).

Tabuľka 4 Režim chemoterapie použitý v kombinácii s imatinibom

Štúdia ADE10	
Prefáza	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 1 – 5; CP 200 mg/m ² i.v., dni 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekálne, deň 1
Indukcia remisie	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 6 – 7, 13 – 16; VCR 1 mg i.v., dni 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 h), dni 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) deň 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., dni 22 – 25, 29 – 32
Konsolidačná liečba I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), dni 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² perorálne, dni 1 – 20
Konsolidačná liečba II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dni 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), dni 1-5
Štúdia AAU02	
Indukčná liečba (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	daunorubicín 30 mg/m ² i.v., dni 1 – 3, 15 – 16; VCR 2 mg celková dávka i.v., dni 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dni 1, 8; prednizón 60 mg/m ² perorálne, dni 1 – 7, 15 – 21; IDA 9 mg/m ² perorálne, dni 1 – 28; MTX 15 mg intratekálne, dni 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg/m ² intratekálne, dni 1, 8, 15, 22; metylprednizolón 40 mg intratekálne, dni 1, 8, 15, 22

Konsolidácia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h), dni 1 – 4; mitoxantrón 10 mg/m ² i.v. dni 3 – 5; MTX 15 mg intratekálne, deň 1; metylprednizolón 40 mg intratekálne, deň 1
Štúdia ADE04	
Prefáza	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 1 – 5; CP 200 mg/m ² i.v., dni 3 – 5; MTX 15 mg intratekálne, deň 1
Indukčná liečba I	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 1 – 5; VCR 2 mg i.v., dni 6, 13, 20; daunorubicín 45 mg/m ² i.v., dni 6 – 7, 13 – 14
Indukčná liečba II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), dni 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dni 28 – 31, 35 – 38, 42 – 45; 6-MP 60 mg/m ² perorálne, dni 26 – 46
Konsolidačná liečba	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 1-5; vindezín 3 mg/m ² i.v., deň 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h), deň 1; etopozid 250 mg/m ² i.v. (1 h) dni 4 – 5; Ara-C 2 x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), deň 5
Štúdia AJP01	
Indukčná liečba	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h), deň 1; daunorubicín 60 mg/m ² i.v. (1 h), dni 1 – 3; vinkristín 1,3 mg/m ² i.v., dni 1, 8, 15, 21; prednizolón 60 mg/m ² /deň perorálne
Konsolidačná liečba	Striedavý cyklus chemoterapie: chemoterapia vysokými dávkami MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), deň 1, a Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), dni 2 – 3, počas 4 cyklov
Udržiavacia liečba	VCR 1,3 g/m ² i.v., deň 1; prednizolón 60 mg/m ² perorálne, dni 1 – 5
Štúdia AUS01	
Indukčno – konsolidačná liečba	Režim hyper-CVAD: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), dni 1 – 3; vinkristín 2 mg i.v., dni 4, 11; doxorubicín 50 mg/m ² i.v. (24 h), deň 4; DEX 40 mg/deň v dňoch 1 – 4 a 11 – 14, striedavo s MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), deň 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), dni 2 – 3 (celkovo 8 cyklov)
Udržiavacia liečba	VCR 2 mg i.v. každý mesiac počas 13 mesiacov; prednizolón 200 mg perorálne, 5 dní v mesiaci počas 13 mesiacov
Všetky režimy liečby zahŕňajú podanie steroidov na profylaxiu CNS.	
Ara-C: cytozínarabinozid; CP: cyklofosfamid; DEX: dexametazón; MTX: metotrexát; 6-MP: 6-merkaptopurín; VM26: tenipozid; VCR: vinkristín; IDA: idarubicín; i.v.: intravenózne	

Pediatrická populácia: V otvorenej multicentrickej, nerandomizovanej štúdii I2301 fázy III so sekvenčnými kohortami bolo celkovo zaradených 93 pediatrických, dospelých a mladších dospelých pacientov (vo veku od 1 do 22 rokov) s Ph+ ALL, ktorí boli liečení imatinibom (340 mg/m²/deň) v kombinácii s intenzívnou chemoterapiou po indukčnej liečbe. Imatinib sa podával striedavo v kohortách 1 – 5, s predlžovaním dĺžky liečby a skorším nástupom liečby imatinibom od kohorty ku kohorte; v kohorte 1 sa podávala najmenej intenzívna a v kohorte 5 najviac intenzívna liečba imatinibom (najdlhšie trvanie liečby v dňoch s nepretržitým dávkovaním imatinibu počas prvého liečebného cyklu chemoterapiou). Nepretržité denné expozície imatinibu v skorom štádiu liečby v kombinácii s chemoterapiou u pacientov v kohorte 5 (n = 50) zlepšili 4-ročné prežívanie bez príhody (EFS) v porovnaní s historickými kontrolnými prípadmi (n = 120) so štandardnou chemoterapeutickou liečbou bez imatinibu (69,6 % oproti 31,6 %). Odhadované 4-ročné celkové prežívanie (OS) u pacientov v kohorte 5 bolo 83,6 % v porovnaní s 44,8 % u historických kontrolných

prípadov. 20 z 50 (40 %) pacientov v kohorte 5 dostalo transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek.

Tabuľka 5 Režim chemoterapie použitý v kombinácii s imatinibom v štúdiu I2301

Konsolidačný blok 1 (3 týždne)	VP-16 (100 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1 – 5 Ifosfamid (1,8 g/m ² /deň, i.v.): dni 1 – 5 MESNA (360 mg/m ² /dávka q3h, x 8 dávok/deň, i.v.): dni 1 – 5 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 6 – 15 alebo pokiaľ ANC > 1 500 po najväčšom poklese Metotrexát i.t. (upravený podľa veku): IBA deň 1 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 8, 15
Konsolidačný blok 2 (3 týždne)	Metotrexát (5 g/m ² počas 24 h, i.v.):deň 1 Leukovorín (75 mg/m ² v 36. hod, i.v.; 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. q6h x 6 dávok)iii: dni 2 a 3 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): deň 1 ARA-C (3 g/m ² /dávka q 12 h x 4, i.v.): dni 2 a 3 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 4 – 13 alebo pokiaľ ANC > 1 500 po najväčšom poklese
Reindukčný blok 1 (3 týždne)	VCR (1,5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 8 a 15 DAUN (45 mg/m ² /deň bolus, i.v.): dni 1 a 2 CPM (250 mg/m ² /dávka q 12 h x 4 dávky, i.v.): dni 3 a 4 PEG-ASP (2 500 IU/m ² , i.m.): deň 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 5 – 14 alebo pokiaľ ANC > 1 500 po najväčšom poklese Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1 a 15 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1 – 7 a 15 – 21
Intenzifikačný blok 1 (9 týždňov)	Metotrexát (5 g/m ² počas 24 h, i.v.): dni 1 a 15 Leukovorín (75 mg/m ² v 36 h, i.v.; 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. q6h x 6 dávok)iii: dni 2, 3, 16 a 17 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1 a 22 VP-16 (100 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22 – 26 CPM (300 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22 – 26 MESNA (150 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22 – 26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 27 – 36 alebo pokiaľ ANC > 1 500 po najväčšom poklese ARA-C (3 g/m ² , q12 h, i.v.): dni 43, 44 L-ASP (6 000 IU/m ² , i.m.): deň 44
Reindukčný blok 2 (3 týždne)	VCR (1,5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 8 a 15 DAUN (45 mg/m ² /deň bolus, i.v.): dni 1 a 2 CPM (250 mg/m ² /dávka q12h x 4 dávky, i.v.): dni 3 a 4 PEG-ASP (2 500 IU/m ² , i.m.): deň 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 5 – 14 alebo pokiaľ ANC > 1 500 po najväčšom poklese Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1 a 15 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1 – 7 a 15 – 21
Intenzifikačný blok 2 (9 týždňov)	Metotrexát (5 g/m ² počas 24 h, i.v.): dni 1 a 15 Leukovorín (75 mg/m ² v 36 h, i.v.; 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. q6h x 6 dávok)iii: dni 2, 3, 16 a 17 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1 a 22 VP-16 (100 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22 – 26 CPM (300 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22 – 26 MESNA (150 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22 – 26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 27 – 36 alebo pokiaľ ANC > 1 500 po najväčšom poklese ARA-C (3 g/m ² , q12 h, i.v.): dni 43, 44 L-ASP (6 000 IU/m ² , i.m.): deň 44

Udržiavacia liečba (8-týždňové cykly) Cyklus 1-4	MTX (5 g/m ² počas 24 h, i.v.): deň 1 Leukovorín (75 mg/m ² v 36. h, i.v.; 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. q6h x 6 dávok)iii: dni 2 a 3 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1, 29 VCR (1,5 mg/m ² , i.v.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² /deň p.o.): dni 1 – 5; 29 – 33 6-MP (75 mg/m ² /deň, p.o.): dni 8 – 28 Metotrexát (20 mg/m ² /týždeň, p.o.): dni 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , i.v.): dni 29 – 33 CPM (300 mg/m ² , i.v.): dni 29 – 33 MESNA i.v. dni 29 – 33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 34 – 43
Udržiavacia liečba (8-týždňové cykly) Cyklus 5	Kraniálne ožarovanie (iba blok 5) 12 Gy v 8 frakciách pre všetkých pacientov s CNS1 a CNS2 v diagnóze 18 Gy v 10 frakciách pre pacientov s CNS3 v diagnóze VCR (1,5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1 – 5; 29 – 33 6-MP (75 mg/m ² /deň, p.o.): dni 11 – 56 (6-MP vysadiť počas 6 – 10 dňa kraniálneho ožarovania, a to na 1.deň v 5 cykle. 6-MP opäť nasadiť 1.deň po ukončení kraniálneho ožarovania.) Metotrexát (20 mg/m ² /týždeň, p.o.): dni 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Udržiavacia liečba (8-týždňové cykly) Cyklus 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1 – 5; 29 – 33 6-MP (75 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1 – 56 Metotrexát (20 mg/m ² /týždeň, p.o.): dni 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = faktor stimulujúci kolónie granulocytov, VP-16 = etopozid, MTX = metotrexát, i.v. = intravenózne, s.c. = subkutánne, i.t. = intratekálne, p.o. = perorálne, i.m. = intramuskulárne, ARA-C = cytarabín, CPM = cyklofosfamid, VCR = vinkristín, DEX = dexametazón, DAUN = daunorubicín, 6-MP = 6-merkaptopurín, *E.coli* L-ASP = L-asparagináza, PEG-ASP = PEG-asparagináza, MESNA = 2-sulfanyletánsulfonon sodný, iii = alebo pokiaľ hladina MTX je pod úrovňou < 0,1 µM, q6h = každých 6 hodín, Gy = Gray.

Štúdia AIT07 bola multicentrická, otvorená, randomizovaná štúdia fázy II/III, ktorá zahŕňala 128 pacientov (vo veku 1 až < 18 rokov) liečených imatinibom v kombinácii s chemoterapiou. Údaje o bezpečnosti z tejto štúdie sa zdajú byť v zhode s bezpečnostným profilom imatinibu u pacientov s Ph+ ALL.

Relapsujúca/refraktérna Ph+ ALL: Keď sa imatinib podával ako monoterapia pacientom s relapsujúcou/refraktérnou Ph+ ALL, u 53 zo 411 pacientov s vyhodnotenou odpoveďou sa dosiahol podiel hematologickej odpovede 30 % (9 % kompletnej) a podiel veľkej cytogenetickej odpovede 23 %. (Upozornenie, že 353 zo 411 pacientov bolo liečených v programe rozšíreného prístupu k liečbe bez získania údajov o primárnej odpovedi). Medián času do progresie v celej populácii 411 pacientov s relapsujúcou/refraktérnou Ph+ ALL bol v rozmedzí od 2,6 do 3,1 mesiacov a medián celkového prežívania u 401 vyhodnotených pacientov bol v rozmedzí od 4,9 do 9 mesiacov. Údaje boli podobné pri opätovnej analýze, do ktorej boli zahrnutí len pacienti vo veku 55 alebo viac rokov.

Klinické štúdie pri MDS/MPD

Skúsenosti s imatinibom v tejto indikácii sú veľmi obmedzené a zakladajú sa na stupni hematologickej a cytogenetickej odpovede. Nie sú k dispozícii kontrolované klinické skúšania, ktoré by preukázali klinický prínos alebo predĺženie prežívania. V jednom otvorenom, multicentrickom klinickom skúšaní fázy II (štúdia B2225) sa testoval imatinib u rôznych populácií pacientov s ochoreniami ohrozujúcimi život, ktoré súvisia s aktivitou proteínytyrozínkináz Abl, Kit alebo PDGFR. Do tejto štúdie bolo zaradených 7 pacientov s MDS/MPD, ktorí dostávali 400 mg imatinibu denne. U troch pacientov sa dosiahla kompletná hematologická odpoveď (CHR) a jeden pacient mal čiastočnú hematologickú odpoveď (PHR). V čase pôvodnej analýzy sa u troch zo štyroch pacientov so zistenými preskupeniami génu PDGFR vyvinula hematologická odpoveď (2 CHR a 1 PHR). Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 20 do 72 rokov.

U pacientov s myeloproliferatívnymi neoplazmami a s preskupením génu PDGFR- β , ktorí boli liečení imatinibom, sa za účelom zberu dlhodobých údajov o bezpečnosti a účinnosti vykonal observačný register (štúdia L2401). 23 pacientov zaradených v registri užilo imatinib s mediánom dennej dávky 264 mg (rozsah 100 až 400 mg) a s mediánom trvania 7,2 rokov (rozsah 0,1 až 12,7 rokov). S ohľadom na observačný charakter registra boli hematologické, cytogenetické a molekulárne údaje k hodnoteniu dostupné u 22, 9 a 17 z 23 zaradených pacientov, v uvedenom poradí. Za konzervatívneho predpokladu, že pacienti s chýbajúcimi údajmi nemali odpoveď na liečbu, sa CHR pozorovala u 20 z 23 (87 %) pacientov, CCyR u 9 z 23 (39,1 %) pacientov a MR u 11 z 23 (47,8 %) pacientov v uvedenom poradí. Ak by sa miera odpovede započítala u pacientov s aspoň jedným platným hodnotením, miera odpovede pre CHR, CCyR a MR bola 20 z 22 (90,9 %), 9 z 9 (100 %) a 11 zo 17 (64,7 %) v uvedenom poradí.

Okrem toho sú v 13 publikáciách správy o ďalších 24 pacientoch s MDS/MPD. 21 pacientov dostávalo dávku 400 mg imatinibu denne, zatiaľ čo ďalší 3 pacienti dostávali nižšie dávky. U jedenástich pacientov sa zistili preskupenia génu PDGFR, z toho 9 dosiahlo CHR a 1 PHR. Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 2 do 79 rokov. Nedávno publikovaná aktualizovaná informácia o 6 z týchto 11 pacientov preukázala, že všetci títo pacienti zostali v cytogenetickej remisii (rozmedzie 32 – 38 mesiacov). Tá istá publikácia priniesla údaje o dlhodobom následnom sledovaní 12 pacientov s MDS/MPD s preskupeniami génu PDGFR (5 pacientov zo štúdie B2225). Títo pacienti boli liečení imatinibom s mediánom 47 mesiacov (rozmedzie 24 dní – 60 mesiacov). U 6 z týchto pacientov následné sledovanie trvá už viac ako 4 roky. Jedenásť pacientov dosiahlo rýchlu CHR; u desiatich došlo k úplnému vymiznutiu cytogenetických abnormalít a poklesu alebo zmiznutiu fúznych transkriptov stanovených prostredníctvom RT-PCR. Hematologické odpovede boli zachované s mediánom 49 mesiacov (rozmedzie 19 – 60) a cytogenetické odpovede s mediánom 47 mesiacov (rozmedzie 16 – 59). Celkové prežívanie je 65 mesiacov od stanovenia diagnózy (rozmedzie 25 – 234). Podávanie imatinibu pacientom bez génovej translokácie spravidla neprináša žiadne zlepšenie.

U pediatrických pacientov s MDS/MPD nie sú k dispozícii kontrolované klinické skúšania. V 4 publikáciách boli správy o 5 pacientoch s MDS/MPD spojenými s preskupeniami génu PDGFR. Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 3 mesiacov do 4 rokov a imatinib sa im podával v dávke 50 mg denne alebo v dávkach od 92,5 mg/m² do 340 mg/m² denne. Všetci pacienti dosiahli kompletnú hematologickú odpoveď, cytogenetickú odpoveď a/alebo klinickú odpoveď.

Klinické štúdie pri HES/CEL

V jednom otvorenom, multicentrickom klinickom skúšaní fázy II (štúdia B2225) sa testoval imatinib u rôznych populácií pacientov s ochoreniami ohrozujúcimi život, ktoré súvisia s aktivitou proteínytyrozínkináz Abl, Kit alebo PDGFR. V tejto štúdii sa 14 pacientom s HES/CEL podávalo 100 mg až 1 000 mg imatinibu denne. Ďalších 162 pacientov s HES/CEL, o ktorých boli správy v 35 publikovaných hláseniach o prípadoch a skupinách prípadov, dostávalo imatinib v dávkach od 75 mg do 800 mg denne. Cytogenetické abnormality sa vyhodnotili u 117 z celkovej populácie 176 pacientov. U 61 z týchto 117 pacientov sa zistila fúzna kináza FIP1L1-PDGFR α . U ďalších štyroch pacientov s HES v iných 3 publikovaných správach sa zistila pozitívita FIP1L1-PDGFR α . Všetkých 65 pacientov s pozitívou fúzneou kinázou FIP1L1-PDGFR α dosiahlo CHR, ktorá sa zachovala mesiace (rozmedzie od 1+ do 44+ mesiacov prehodnotených v čase správy). Podľa nedávno publikovanej správy 21 z týchto 65 pacientov dosiahlo tiež kompletnú molekulárnu remisiu s mediánom následného sledovania 28 mesiacov (rozmedzie 13 – 67 mesiacov). Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 25 do 72 rokov. Okrem toho skúšajúci lekári zaznamenali v hláseniach o prípadoch zlepšenie symptomatológie a iných porúch funkcie orgánov. Správy o zlepšení sa týkali srdca, nervového systému, kože/podkožného tkaniva, dýchacej sústavy/hrudníka/mediastína, kostry a svalov/spojivových tkanív/ciev a gastrointestinálneho systému.

U pediatrických pacientov s HES/CEL nie sú k dispozícii kontrolované klinické skúšania. V 3 publikáciách boli správy o troch (3) pacientoch s HES a CEL spojenými s preskupeniami génu PDGFR. Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 2 do 16 rokov a imatinib sa im podával v dávke 300 mg/m² denne alebo v dávkach od 200 do 400 mg denne. Všetci pacienti dosiahli kompletnú

hematologickú odpoveď, kompletnú cytogenetickú odpoveď a/alebo kompletnú molekulárnu odpoveď.

Klinické štúdie pri DFSP

Vykonalo sa jedno otvorené, multicentrické klinické skúšanie fázy II (štúdia B2225), do ktorého bolo zaradených 12 pacientov s DFSP, ktorým sa podával imatinib 800 mg denne. Vek pacientov s DFSP bol v rozmedzí od 23 do 75 rokov; DFSP bol metastázujúci, lokálne rekurentný po pôvodnej chirurgickej resekcii a v čase zaradenia do štúdie sa nepovažoval za vhodný pre ďalšiu resekciu. Primárny dôkaz účinnosti bol založený na podiele objektívnych odpovedí. Z 12 zaradených pacientov sa u 9 dosiahla odpoveď na liečbu, u jedného kompletná a u 8 čiastočná. U troch pacientov s čiastočnou odpoveďou sa ochorenie následne odstránilo chirurgickým zákrokom. Medián trvania liečby v štúdiu B2225 bol 6,2 mesiacov, maximálne trvanie 24,3 mesiacov. Správy o ďalších 6 pacientoch s DFSP liečených imatinibom, ktorých vek bol v rozmedzí od 18 mesiacov do 49 rokov, boli v 5 publikovaných hláseniach o prípadoch. Dospelí pacienti, o ktorých boli správy v publikovanej literatúre, dostávali buď 400 mg (4 prípady), alebo 800 mg (1 prípad) imatinibu denne. Odpoveď na liečbu sa dosiahla u 5 pacientov, u 3 kompletná a u 2 čiastočná. Medián trvania liečby v publikovanej literatúre bol v rozmedzí 4 týždňov a viac ako 20 mesiacov. Translokácia t(17:22)[(q22;q13)] alebo jej genový produkt boli prítomné u takmer všetkých pacientov s odpoveďou na liečbu imatinibom.

U pediatrických pacientov s DFSP nie sú k dispozícii kontrolované klinické skúšania.

V 3 publikáciách boli správy o piatich (5) pacientoch s DFSP a s preskupeniami génu PDGFR. Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od novorodencov do 14 rokov a imatinib sa im podával v dávke 50 mg denne alebo v dávkach od 400 do 520 mg/m² denne. Všetci pacienti dosiahli čiastočnú a/alebo kompletnú odpoveď.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika imatinibu

Farmakokinetika imatinibu sa hodnotila v rozmedzí dávok od 25 do 1 000 mg. Farmakokinetické profily v plazme sa stanovili v 1. deň a buď na 7. alebo 28. deň, keď koncentrácie v plazme dosiahli rovnovážny stav.

Absorpcia

Priemerná absolútna biologická dostupnosť imatinibu je 98 %. Po perorálnom podaní bola medzi pacientmi vysoká variabilita hodnôt AUC imatinibu v plazme. Pri podaní s jedlom s vysokým obsahom tukov sa miera absorpcie imatinibu znížila minimálne (pokles C_{max} o 11 % a predĺženie t_{max} o 1,5 hod) s malým znížením hodnoty AUC (7,4 %) v porovnaní s podaním nalačno. Účinok predchádzajúceho gastrointestinálneho chirurgického zákroku na absorpciu liečiva sa nesledoval.

Distribúcia

Pri klinicky významných koncentráciách sa na bielkoviny plazmy pri pokusoch *in vitro* viazalo približne 95 % imatinibu, najviac na albumín a alfa 1-kyslý glykoproteín, s nízkym podielom viazaným na lipoproteíny.

Biotransformácia

Hlavným cirkulujúcim metabolitom u ľudí je N-demetylovaný piperazínový derivát, ktorý vykazuje *in vitro* podobnú účinnosť ako nezmenené liečivo. Zistilo sa, že hodnota AUC tohto metabolitu v plazme dosahuje len 16 % AUC imatinibu. Väzba na bielkoviny plazmy N-demetylovaného metabolitu je podobná ako pri nezmenenom liečive.

Imatinib a jeho N-demetylovaný metabolit spolu predstavovali 65 % cirkulujúcej izotopom značenej látky (AUC_{0-48h}). Zvyšné cirkulujúce izotopom značené látky sa pripísali menšiemu počtu vedľajších metabolitov.

Výsledky *in vitro* preukázali, že CYP3A4 bol hlavný ľudský enzým P450, ktorý katalyzuje biotransformáciu imatinibu. Zo skupiny liečiv, pri ktorých prichádza do úvahy súbežné podávanie (paracetamol, aciklovir, alopurinol, amfotericín, cytarabín, erytromycín, flukonazol,

hydroxymočovina, norfloxacín, penicilín V), len pri erytromycíne (IC_{50} 50 $\mu\text{mol/l}$) a flukonazole (IC_{50} 118 $\mu\text{mol/l}$) sa preukázala inhibícia metabolizmu imatinibu, ktorá môže byť klinicky významná.

Preukázalo sa, že imatinib je *in vitro* kompetitívny inhibítor markerových substrátov pre CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4/5. Príslušné hodnoty K_i v ľudských pečevných mikrozómoch boli 27; 7,5 a 7,9 $\mu\text{mol/l}$. Maximálne plazmatické koncentrácie imatinibu u pacientov sú 2 – 4 $\mu\text{mol/l}$, z čoho vyplýva, že je možná inhibícia metabolizmu súbežne podávaných liečiv, na ktorom sa podieľajú CYP2D6 a/alebo CYP3A4/5. Imatinib neovplyvňoval biotransformáciu 5-fluóruracilu, ale inhiboval metabolizmus paklitaxelu ako následok kompetitívnej inhibície CYP2C8 ($K_i = 34,7 \mu\text{mol/l}$). Táto hodnota K_i je oveľa vyššia ako očakávané hladiny imatinibu v plazme pacientov, z čoho vyplýva, že sa neočakáva interakcia pri súbežnom podávaní imatinibu buď s 5-fluóruracilom alebo s paklitaxelom.

Eliminácia

Pri stanovení zlúčenín po perorálnom podaní imatinibu označeného ^{14}C sa približne 81 % dávky našlo v priebehu 7 dní v stolici (68 % dávky) a v moči (13 % dávky). Ako nezmenený imatinib sa vylúčilo 25 % dávky (5 % močom, 20 % stolicou), zvyšok boli metabolity.

Farmakokinetika v plazme

Po perorálnom podaní zdravým dobrovoľníkom bol $t_{1/2}$ asi 18 hodín, z čoho možno usudzovať, že podávanie 1-krát denne postačuje. Zvyšovanie priemernej hodnoty AUC so zvyšujúcou sa dávkou bolo po perorálnom podaní imatinibu lineárne a úmerné dávke v rozmedzí 25 – 1 000 mg. Kinetika imatinibu sa pri opakovanom podávaní nemenila a pri rovnovážnom stave a podávaní 1-krát denne bola akumulácia 1,5- až 2,5-násobná.

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Pri analýze farmakokinetiky u osobitných skupín pacientov s CML sa zistil len malý vplyv veku na distribučný objem (zvýšenie o 12 % u pacientov vo veku > 65 rokov). Táto zmena sa nepovažuje za klinicky významnú. Vplyv telesnej hmotnosti na klírens imatinibu je taký, že u pacienta s hmotnosťou 50 kg sa očakáva priemerný klírens 8,5 l/hod, zatiaľ čo u pacienta s hmotnosťou 100 kg sa klírens zvýši na 11,8 l/hod. Tieto zmeny sa nepovažujú za dostačujúce, aby bolo potrebné upraviť dávkovanie na základe telesnej hmotnosti. Pohlavie nemá vplyv na kinetiku imatinibu.

Farmakokinetika u pediatrických pacientov

Tak ako aj u dospelých pacientov, imatinib sa rýchlo absorboval po perorálnom podaní u pediatrických pacientov v klinických štúdiách fázy I aj fázy II. Dávkami 260 a 340 $\text{mg/m}^2/\text{deň}$ sa u pediatrických pacientov dosiahla rovnaká expozícia ako dávkami 400 mg a 600 mg u dospelých pacientov. Porovnaním $AUC_{(0-24)}$ na 8. a 1. deň pri hladine dávky 340 $\text{mg/m}^2/\text{deň}$ sa zistilo, že dochádza k 1,7-násobnej akumulácii liečiva po opakovanom podávaní raz denne.

Podľa súhrnnej populačnej farmakokinetickej analýzy u pediatrických pacientov s hematologickými poruchami (CML, Ph+ ALL alebo iné hematologické poruchy liečené imatinibom) sa klírens imatinibu zvyšuje s narastajúcou plochou povrchu tela (BSA). Po korekcii vplyvu plochy povrchu tela nemali ostatné demografické údaje ako vek, telesná hmotnosť a index telesnej hmotnosti klinicky významný účinok na expozíciu imatinibu. Analýza potvrdila, že expozícia imatinibu u pediatrických pacientov dostávajúcich dávku 260 mg/m^2 raz denne (neprekračujúc dávku 400 mg raz denne) alebo 340 mg/m^2 raz denne (neprekračujúc dávku 600 mg raz denne) bola podobná ako u dospelých pacientov dostávajúcich dávky imatinibu 400 mg alebo 600 mg raz denne.

Zhoršenie funkcie orgánov

Imatinib a jeho metabolity sa nevylučujú vo významnom rozsahu obličkami. U pacientov s ľahkým a stredne závažným zhoršením funkcie obličiek sa plazmatická expozícia zdá byť vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Zvýšenie je približne 1,5- až 2-násobné, čo zodpovedá 1,5-násobnému zvýšeniu plazmatického AGP, na ktorý sa imatinib pevne viaže. Klírens imatinibu ako voľného liečiva je pravdepodobne podobný u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek a

normálnou funkciou obličiek, pretože vylučovanie obličkami predstavuje pri imatinibe len menej významnú dráhu eliminácie (pozri časti 4.2 a 4.4).

Hoci výsledky farmakokinetickej analýzy preukázali, že medzi jedincami je značná variabilita, priemerná expozícia imatinibu sa nezvýšila u pacientov s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene (pozri časti 4.2, 4.4 a 4.8).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Profil predklinickej bezpečnosti imatinibu sa stanovil na potkanoch, psoch, opiciach a králikoch.

Štúdie toxicity po opakovanom podávaní u potkanov, psov a opíc preukázali malé až stredne závažné hematologické zmeny, ktoré sprevádzali zmeny kostnej drene u potkanov a psov.

Pečeň bola cieľovým orgánom u potkanov a psov. Mierne až stredne veľké zvýšenie hladín aminotransferáz a malý pokles hladín cholesterolu, triacylglycerolov, celkových bielkovín a albumínu sa pozorovali u oboch druhov zvierat. V pečeni potkanov sa nezistili žiadne histopatologické zmeny. Prejavy závažnej toxicity sa pozorovali v pečeni psov, ktorí dostávali imatinib počas 2 týždňov, a u ktorých došlo k zvýšeniu hladín pečeňových enzýmov, hepatocelulárnej nekróze, nekróze žlčových ciest a hyperplázii žlčových ciest.

Toxicita pre obličky sa pozorovala u opíc, ktoré dostávali imatinib počas 2 týždňov, a u ktorých vznikla ložisková mineralizácia, rozšírenie obličkových tubulov a tubulárna nefróza. Zvýšenie hladiny dusíka močoviny v krvi (BUN) a kreatinínu sa pozorovalo u niekoľkých zvierat. Hyperplázia prechodného epitelu v obličkovej papile a v močovom mechúre bez zmien biochemických ukazovateľov v sére a moči sa pozorovala u potkanov, ktoré dostávali dávky ≥ 6 mg/kg v štúdií trvajúcej 13 týždňov. Pri chronickej liečbe imatinibom sa pozoroval zvýšený výskyt oportúnnych infekcií.

V štúdií na opiciach trvajúcej 39 týždňov sa nezistila NOAEL (hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov) ani pri najnižšej dávke 15 mg/kg, čo je približne jedna tretina maximálnej dávky 800 mg u ľudí, prepočítanej na povrch tela. Liečba mala za následok zhoršenie normálne potlačených infekcií malárie u týchto zvierat.

Imatinib sa nepovažoval za genotoxický pri skúšaní *in vitro* na bakteriálnych bunkách (Amesov test), *in vitro* na cicavčích bunkách (myšací lymfóm) a *in vivo* na potkaních mikronukleoch. Pozitívne genotoxické účinky imatinibu sa pozorovali pri teste *in vitro* na cicavčích bunkách (ovariálne bunky čínskeho škrečka), pri ktorom sa zistila klastogenita (chromozómová aberácia) za prítomnosti metabolickej aktivácie. Dva medziprodukty výrobného procesu, ktoré sú tiež prítomné vo finálnom produkte, mali pozitívny Amesov test na mutagenicitu. Jeden z týchto medziproduktov bol tiež pozitívny pri testovaní na myších lymfómových bunkách.

V štúdií fertility sa po podávaní potkaním samcom počas 70 dní pred párením znížila hmotnosť semenníkov a nadsemenníkov a podiel pohyblivých spermií pri dávke 60 mg/kg, čo sa približne rovná maximálnej klinickej dávke 800 mg/deň, prepočítanej na plochu povrchu tela. Toto sa nepozorovalo pri dávkach ≤ 20 mg/kg. Malý až stredne veľký pokles spermatogenézy sa tiež pozoroval u psov pri perorálnych dávkach ≥ 30 mg/kg. Keď sa potkaním samiciam podával imatinib počas 14 dní pred párením a potom až do 6. dňa gravidity, neovplyvnilo to párenie, ani počet gravidných samíc. Pri dávke 60 mg/kg u potkaních samíc došlo k významnej poimplantačnej strate plodov a k zníženiu počtu živých plodov. Toto sa nepozorovalo pri dávkach ≤ 20 mg/kg.

V štúdií pre- a postnatálneho vývinu potkanov sa pri perorálnom podávaní v skupine s dávkou 45 mg/kg/deň pozoroval červený vaginálny výtok buď na 14. alebo na 15. deň gravidity. Pri tejto dávke sa zvýšil počet mŕtvonarodených mláďat, ako aj úmrtí mláďat v dňoch 0 až 4 po pôrode. U potomkov F1 bola pri tejto hladine dávok nižšia priemerná telesná hmotnosť od narodenia až po utratenie zvierat a počet mláďat, ktoré splnili kritérium oddelenia predkožky, sa mierne znížil. Plodnosť u F1 nebola ovplyvnená, ale pri dávke 45 mg/kg/deň sa pozoroval zvýšený počet resorpcií a znížený počet

životaschopných plodov. Hladina bez pozorovaných účinkov (NOEL) u matiek aj generácie F1 bola 15 mg/kg/deň (štvrtina maximálnej dávky u ľudí, ktorá je 800 mg).

Imatinib bol teratogénny u potkanov, keď sa podával počas organogenézy v dávkach ≥ 100 mg/kg, čo sa približne rovná maximálnej klinickej dávke 800 mg/deň, prepočítanej na plochu povrchu tela. Teratogénne účinky zahŕňali exencefáliu alebo encefalokélu a neprítomnosť alebo zmenšenie frontálnych a neprítomnosť parietálnych kostí. Tieto účinky sa nezistili pri dávkach ≤ 30 mg/kg.

V toxikologickej vývinovej štúdiu u juvenilných potkanov neboli zistené žiadne nové cieľové orgány (deň 10 až 70 po pôrode) s ohľadom na už známe cieľové orgány u dospelých potkanov.

V toxikologickej štúdiu u juvenilných potkanov bol pri dávkach 0,3- až 2-násobne vyšších, ako je priemerná expozícia u pediatrických pacientov pri najvyššej odporúčanej dávke 340 mg/m², zaznamenaný vplyv na rast, oneskorený vývin vaginálneho otvoru a separácie predkožky. Pri dávkach zhruba 2-násobne vyšších, ako je priemerná expozícia u pediatrických pacientov pri najvyššej odporúčanej dávke 340 mg/m², bola okrem toho zaznamenaná u mláďat mortalita (približne v období odstavenia mláďat).

V štúdiu karcinogenity na potkanoch, trvajúcej 2 roky, malo podávanie imatinibu v dávkach 15, 30 a 60 mg/kg/deň za následok štatisticky významné skrátenie života u samcov pri 60 mg/kg/deň a u samic pri ≥ 30 mg/kg/deň. Histopatologické vyšetrenie potomstva preukázalo kardiomyopatiu (obe pohlavia), chronickú progresívnu nefropatiu (samice) a papilóm predkožkovej žľazy ako hlavné príčiny smrti alebo dôvody na utratenie. Cieľovými orgánmi pre neoplastické zmeny boli obličky, močový mechúr, uretra, predkožková a klitorisová žľaza, tenké črevo, prítitné telieska, nadobličky a nesekretorická časť žalúdka.

Papilómy/karcinómy predkožkovej/klitorisovej žľazy sa pozorovali pri dávkach 30 mg/kg/deň a vyšších, čo predstavuje približne 0,5- alebo 0,3-násobok dennej expozície u ľudí (založenej na hodnote AUC) pri 400 mg/deň alebo 800 mg/deň, a 0,4-násobok dennej expozície u pediatrickej populácie (založenej na hodnote AUC) pri 340 mg/m²/deň. Hladina bez pozorovaných účinkov (NOEL) bola 15 mg/kg/deň. Adenóm/karcinóm obličiek, papilóm močového mechúra a uretry, adenokarcinómy tenkého čreva, adenómy prítitných teliesok, benígne a malígne nádory drene nadobličiek a papilómy/karcinómy nesekretorickej časti žalúdka sa zaznamenali pri 60 mg/kg/deň, čo predstavuje približne 1,7- alebo 1-násobok dennej expozície u ľudí (založenej na hodnote AUC) pri 400 mg/deň alebo 800 mg/deň a 1,2-násobok dennej expozície u pediatrickej populácie (založenej na hodnote AUC) pri 340 mg/m²/deň. Hladina bez pozorovaných účinkov (NOEL) bola 30 mg/kg/deň.

Mechanizmus a významnosť týchto nálezov v štúdiu karcinogenity na potkanoch nie sú ešte u ľudí objasnené.

Non-neoplastické lézie, ktoré sa nezistili v predchádzajúcich predklinických štúdiách, boli v kardiovaskulárnom systéme, pankrease, endokrinných orgánoch a zuboch. Najdôležitejšie zmeny zahŕňali hypertrofiu a dilatáciu srdca, ktoré viedli u niektorých zvierat k prejavom insuficiencie srdca.

Liečivo imatinib predstavuje pre organizmy žijúce v sedimentoch environmentálne riziko.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly: stearát horečnatý

Obal kapsuly: želatína
 oxid titaničitý (E171)
 čistená voda

Atramentová potlač: šelak
propylénglykol
čierny oxid železitý (E172)
hydroxid draselný

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkové/PVC/PE/PVdC blistre.
Balenia sú dostupné po 30, 60, 90 alebo 120 kapsúl.
HDPE obal pozostáva z bielej nepriehľadnej polyetylénovej fľaše z HDPE s nepriehľadným polyetylénovým skrutkovacím uzáverom bezpečnostným pre deti z HDPE, s vložkou na indukčné tesnenie: 30, 60, 90 alebo 120 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Vipharm S.A.
ul. A. i F. Radziwiłłow 9
05-850 Ożarów Mazowiecki
Poľsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Imatinib Vipharm 100 mg: 44/0193/17-S
Imatinib Vipharm 400 mg: 44/0194/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

03/2021