SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Imatinib Glenmark 400 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg imatinibu (ako mezylátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Tmavožlté až hnedo-oranžové, oválne, filmom obalené tablety dlhé 21,6 mm (± 5 %) s deliacou ryhou na jednej strane a „400“ na strane druhej. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Imatinib Glenmark 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 1. línie.
- dospelých a pediatrických pacientov s Ph+ CML v chronickej fáze po zlyhaní liečby interferónom alfa alebo v akcelerovanej fáze alebo blastickej kríze.
- dospelých a pediatrických pacientov s novodiagnostikovanou akútnou lymfoblastickou 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 doštičkového rastového faktora (PDGFR).
- dospelých pacientov s pokročilým hypereozinofilným syndrómom (HES) a/alebo chronickou eozinofilovou leukémiou (CEL) s preskupením FIP1L1-PDGFRα.

Účinok imatinibu na výsledok transplantácie kostnej drene sa nestanovil.

Imatinib Glenmark je indikovaný na
- liečbu dospelých pacientov s neresekovateľnými a/alebo metastázujúcimi malígnymi gastrointestinálnymi strómovými nádormi (*gastrointestinal stromal tumours*, GIST) s pozitivitou Kit (CD 117).
- adjuvantnú liečbu dospelých pacientov, u ktorých je významné riziko relapsu po resekcii GIST s pozitivitou Kit (CD 117). Pacienti, u ktorých je nízke alebo veľmi nízke riziko recidívy, nemajú dostávať adjuvantnú liečbu.
- 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 prežívaní 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 neresekovateľným a/alebo metastázujúcim GIST a DFSP a prežívaní bez recidívy pri adjuvantnej liečbe GIST. Skúsenosti s imatinibom u pacientov s MDS/MPD spojenými s preskupeniami génu PDGFR sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.1). Okrem pri novodiagnostikovanej chronickej fáze CML nie sú ontrolované klinické skúšania, ktoré by preukázali klinickú prospešnosť alebo predĺžené prežívanie pri týchto choreniach.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Pre iné dávky ako je 400 mg a 800 mg (pozrite odporúčania pre dávkovanie uvedené nižšie) je dostupná 100 mg deliteľná tableta.

Pre dávky 400 mg a vyššie (pozrite odporúčania pre dávkovanie uvedené nižšie) je dostupná 400 mg deliteľná tableta.

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

Pacientom, ktorí nie sú schopní prehltnúť filmom obalené tablety, možno tabletu rozpustiť v pohári obyčajnej vody alebo jablkovej šťavy. Požadované množstvo tabliet sa má rozpustiť v zodpovedajúcom množstve nápoja (približne 50 ml pre 100 mg tabletu, 200 ml pre 400 mg tabletu) a zamiešať lyžicou. Suspenzia sa má po úplnom rozpadnutí tablety (tabliet) ihneď podať.

Dávkovanie pri CML u dospelých pacientov
U dospelých pacientov v chronickej fáze CML je odporúčaná dávka Imatinibu Glenmark 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 10^9/l.

U dospelých pacientov v akcelerovanej fáze je odporúčaná dávka Imatinibu Glenmark 600 mg/deň. Akcelerovanú fázu definuje splnenie ktoréhokoľvek z nasledujúcich kritérií: blasty v krvi alebo kostnej drení ≥ 15 %, ale < 30 %, blasty + promyelocyty v krvi alebo kostnej dreni ≥ 30 % (ak blasty < 30 %), bazofily v periférnej krvi ≥ 20 %, trombocyty < 100 x 10^9/l bez súvislosti s liečbou.

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

Trvanie liečby: V klinických skúšaniach sa v liečbe imatinibom pokračovalo 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 v blastickej kríze možno uvažovať, pokiaľ nevzniknú závažné nežiaduce reakcie na liek a nie je prítomná závažná neutropénia alebo trombocytopénia nesúvisiaca s leukémiou, za nasledujúcich 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 detí
Dávkovanie u detí sa má stanoviť podľa plochy povrchu tela (mg/m^2). Odporúča sa denná dávka 340 mg/m^2 u detí v chronickej fáze CML a v pokročilých fázach CML (nemá sa prekročiť celková

dávka 800 mg). Liek možno podávať buď raz denne, alebo dennú dávku možno rozdeliť na dve podania – jedno ráno a jedno večer. Odporúčania pre dávkovanie sa v súčasnosti zakladajú na malom počte pediatrických pacientov (pozri časti 5.1 a 5.2). Nie sú skúsenosti s liečbou detí mladších ako 2 roky.

O zvýšení dávky z 340 mg/m^2 denne na 570 mg/m^2 denne (nemá sa prekročiť celková dávka 800 mg) u detí možno uvažovať, pokiaľ nevzniknú závažné nežiaduce reakcie na liek a nie je prítomná závažná neutropénia alebo trombocytopénia nesúvisiaca s leukémiou, za nasledujúcich 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 Glenmark 600 mg/deň. Hematológovia, ktorí sú odborníkmi na vedenie liečby 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 Glenmark môže byť rôzne v závislosti od zvoleného programu liečby, ale dlhšie expozície Imatinibu Glenmark spravidla priniesli lepšie výsledky.

U dospelých pacientov s relapsom alebo refraktérnou Ph+ ALL je monoterapia Imatinibom Glenmark 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/m^2). U detí s Ph+ ALL sa odporúča denná dávka 340 mg/m^2 (nesmie byť prekročená celková dávka 600 mg).

Dávkovanie pri MDS/MPD
U dospelých pacientov s MDS/MPD je odporúčaná dávka Imatinibu Glenmark 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 Glenmark 100 mg/deň.

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

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

Dávkovanie pri GIST
U dospelých pacientov s neresekovateľnými a/alebo metastázujúcimi malígnymi GIST je odporúčaná dávka Imatinibu Glenmark 400 mg/deň.

Sú obmedzené údaje o účinku zvýšenia dávky zo 400 mg na 600 mg alebo 800 mg u pacientov s progresiou ochorenia pri nižšej dávke (pozri časť 5.1).

Trvanie liečby: v klinických skúšaniach s pacientmi s GIST sa v liečbe imatinibom pokračovalo až do progresie ochorenia. V čase analýzy bol medián trvania liečby 7 mesiacov (od 7 dní do 13 mesiacov). Účinok ukončenia liečby po dosiahnutí odpovede sa nesledoval.

Odporúčaná dávka Imatinibu Glenmark v adjuvantnej liečbe dospelých pacientov po resekcii GIST je 400 mg/deň. Optimálne trvanie liečby zatiaľ nie je stanovené. Dĺžka liečby v klinickom skúšaní na podporu tejto indikácie bola 36 mesiacov (pozri časť 5.1).

Dávkovanie pri DFSP
U dospelých pacientov s DFSP je odporúčaná dávka Imatinibu Glenmark 800 mg/deň.

Úprava dávkovania pre nežiaduce reakcie

Nehematologické nežiaduce reakcie
Ak sa pri užívaní Imatinibu Glenmark vyvinie závažná nehematologická nežiaduca reakcia, liečba sa musí vysadiť až do vymiznutia udalosti. Potom možno v liečbe primeraným spôsobom pokračovať, a to v závislosti od počiatočnej závažnosti udalosti.

Ak sa zvýši bilirubín > 3-násobok stanovenej hornej hranice normálneho rozmedzia (IULN) alebo pečeňové aminotransferázy > 5-násobok IULN, Imatinib Glenmark sa má vysadiť, kým sa hladiny bilirubínu nevrátia < 1,5-násobok IULN a hladiny aminotransferáz < 2,5-násobok IULN. V liečbe Imatinibom Glenmark potom možno pokračovať pri zníženej dennej dávke. U dospelých sa má dávka znížiť zo 400 mg na 300 mg alebo zo 600 mg na 400 mg, alebo z 800 mg na 600 mg, a u detí z 340 na 260 mg/m^2/deň.

Hematologické nežiaduce reakcie
Pri závažnej neutropénii alebo trombocytopénii sa odporúča zníženie dávky alebo prerušenie liečby, ako sa uvádza v nasledujúcej tabuľke.

Úprava dávky pre neutropéniu a trombocytopéniu:

HES/CEL (začiatočná dávka 100 mg)	ANC < 1,0 x 10^9/l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10^9/l	1. Prerušiť podávanie Imatinibu Glenmark, kým ANC > 1,5 x 10^9/l a počet trombocytov > 75 x 10^9/l. 2. Pokračovať v liečbe Imatinibom Glenmark predošlou dávkou (t. j. pred závažnou nežiaducou reakciou).
Chronická fáza CML, MDS/MPD a GIST (začiatočná 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. Prerušiť podávanie Imatinibu Glenmark, kým ANC > 1,5 x 10^9/l a počet trombocytov > 75 x 10^9/l. 2. Pokračovať v liečbe Imatinibom Glenmark 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.
Chronická fáza CML u detí (pri dávke 340 mg/m^2)	ANC < 1,0 x 10^9/l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10^9/l	1. Prerušiť podávanie Imatinibu Glenmark, kým ANC ≥ 1,5 x 10^9/l a počet

		trombocytov ≥ 75 x 10^9/l. 2. Pokračovať v liečbe Imatinibom Glenmark 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 Glenmark zníženou dávkou 260 mg/m^2
Akcelerovaná fáza CML a blastická kríza a Ph+ ALL (začiatočná dávka 600 mg)	[a] ANC < 0,5 x 10^9/l a/alebo počet trombocytov < 10 x 10^9/l	1. Overte si, či cytopénia súvisí s leukémiou (punkcia alebo biopsia kostnej drene). 2. Ak cytopénia nesúvisí s leukémiou, znížiť dávku Imatinibu Glenmark 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, prestaňte užívať Imatinib Glenmark, kým ANC ≥ 1 x 10 ^{9}/l a počet trombocytov ≥ 20 x 10^9/l, potom pokračujte v liečbe s dávkou 300 mg.
Akcelerovaná fáza CML a blastická kríza u detí (začiatočná dávka 340 mg/m^2)	[a] ANC < 0,5 x 10^9/l a/alebo počet trombocytov < 10 x 10^9/l	1. Overte si, či cytopénia súvisí s leukémiou (punkcia alebo biopsia kostnej drene). 2. Ak cytopénia nesúvisí s leukémiou, znížte dávku Imatinibu Glenmark na 260 mg/m^2. 3. Ak cytopénia pretrváva počas 2 týždňov, znížte dávku ďalej na 200 mg/m^2. 4. Ak cytopénia pretrváva počas 4 týždňov a ešte stále nesúvisí s leukémiou, prestaňte užívať Imatinib Glenmark, kým ANC ≥ 1 x 10^9/l a počet trombocytov ≥ 20 x 10^9/l, potom pokračujte v liečbe dávkou 200 mg/m^2.
DFSP	ANC < 1,0 x 10^9/l a/alebo	1. Prerušiť podávanie

(pri dávke 800 mg)	počet trombocytov < 50 x 10^9/l	Imatinibu Glenmark, kým ANC ≥ 1,5 x 10 ^{9}/l a počet trombocytov ≥ 75 x 10^9/l. 2. Pokračovať v liečbe Imatinibom Glenmark dávkou 600 mg. 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 Glenmark so zníženou dávkou 400 mg.
ANC = absolútny počet neutrofilov [a] výskyt po najmenej 1 mesiaci liečby		

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia:
Nie sú žiadne skúsenosti s použitím u detí s CML mladších ako 2-ročných a s Ph+ALL mladších ako 1 rok (pozri časť 5.1). Skúsenosti s použitím u detí s MDS/MPD, DFSP, GIST a HES/CEL sú veľmi obmedzené.

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

Insuficiencia pečene:
Imatinib sa metabolizuje hlavne v pečeni. Pacientom s ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou 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	Celkový bilirubín: = 1,5 ULN AST: > ULN (hodnota môže byť normálna alebo < ULN, ak je celkový bilirubín > ULN)
Stredne ťažká	Celkový bilirubín: > 1,5 – 3,0 ULN AST: akákoľvek hodnota
Ťažká	Celkový bilirubín: > 3 – 10 ULN AST: akákoľvek hodnota
ULN = horná hranica normálneho rozmedzia zdravotníckeho zariadenia AST = aspartátaminotransferáza	

Insuficiencia obličiek:
Pacientom s poruchou funkcie obličiek alebo dialyzovaným pacientom sa má ako začiatočná dávka podávať najnižšia odporúčaná dávka 400 mg denne. U týchto pacientov sa však odporúča zvýšená opatrnosť. Dávka sa môže znížiť, ak nie je tolerovaná. Ak tolerovaná je, dávka sa môže pri nedostatočnej účinnosti zvýšiť (pozri časti 4.4 a 5.2).

Starší ľudia:
Farmakokinetika imatinibu sa osobitne u starších ľudí nesledovala. V klinických skúšaniach s dospelými pacientmi, z ktorých viac ako 20 % bolo 65-ročných a starších, sa nepozorovali významné

rozdiely vo farmakokinetike súvisiace s vekom. Nie je potrebné osobitné odporúčanie pre dávkovanie u starších ľudí.

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, existuje možnosť liekových interakcií. Opatrnosť je potrebná pri užívaní imatinibu s inhibítormi proteáz, azolovými antimykotikami, niektorými makrolidmi (pozri časť 4.5) , substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým oknom (napr. cyklosporínom, pimozidom, takrolimom, sirolimom, ergotamínom, diergotamínom, fentanylom, alfentanylom, terfenadínom, bortezomidom, 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*, tiež známy ako 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
Metabolizmus imatinibu prebieha hlavne v pečeni a iba 13 % sa vylučuje obličkami. U pacientov s poruchou funkcie pečene (ľahkou, stredne ťažkou a ťažkou) sa majú dôsledne monitorovať periférny krvný obraz a pečeňové enzýmy (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 zhoršenie 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 časti 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 vysoko 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 skúšaniach bol zvýšený výskyt týchto udalostí u starších ľudí a pacientov s ochorením srdca v anamnéze. Preto sa má u pacientov s poruchou funkcie srdca postupovať opatrne.

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

U pacientov s hypereozinofilným syndrómom (HES) s okultnou infiltráciou myokardu bunkami HES a sa so začatím liečby imatinibom spájali ojedinelé prípady kardiogénneho šoku/poruchy funkcie ľavej komory s degranuláciou buniek HES. Po podaní systémových steroidov, opatreniach na podporu cirkulácie a dočasnom vysadení imatinibu bolo ochorenie podľa hlásení reverzibilné. Pretože pri

imatinibe boli menej často hlásené nežiaduce účinky na srdce, má sa u pacientov s HES/CEL pred začatím liečby zvážiť dôkladné vyhodnotenie pomeru jej prínosu a rizika.

Myelodysplastické/myeloproliferatívne ochorenia s preskupeniami génu PDFR by sa mohli spájať s vysokými hladinami eozinofilov. Pred podaním imatinibu sa má preto zvážiť 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 uvážiť sledovanie kardiológom a profylaktické použitie systémových steroidov (1 – 2 mg/kg) počas jedného až dvoch týždňov súbežne s imatinibom.

Gastrointestinálne krvácanie
V klinickom skúšaní s pacientmi s neresekovateľným a/alebo metastázujúcim GIST sa zaznamenalo gastrointestinálne krvácanie aj krvácanie vo vnútri nádoru (pozri časť 4.8). Na základe dostupných údajov sa nezistili predisponujúce faktory (napr. veľkosť nádoru, lokalizácia nádoru, poruchy zrážania krvi), ktoré by u pacientov s GIST zvyšovali riziko niektorého z uvedených typov krvácania. Pretože zvýšená vaskularita a náchylnosť na krvácanie sú charakteristickou črtou a súčasťou klinického priebehu GIST, majú sa u všetkých pacientov používať štandardné postupy monitorovania a liečby krvácania.

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

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).

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 Glenmark. 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 Glenmark, 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
S užívaním Imatinibu Glenmark je spojené riziko fotosenzitivity a preto sa odporúča vyhýbať sa priamemu slnku alebo ho minimalizovať. Pacienti majú byť poučení použiť opatrenia ako ochranný odev a opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom pred slnečným žiarením (SPF).

Trombotická mikroangiopatia
Inhibítory BCR-ABL tyrozínkinázy (TKIs, tyrosine kinase inhibitors) boli asociované s trombotickou mikroangiopatiou (TMA, thrombotic microangiopathy) vrátane individuálnych hlásení pre Imatinib Glenmark (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta užívajúceho Imatinib Glenmark 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 Imatinibom Glenmark sa nemá obnoviť.

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 blastickej 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 Glenmark, sa majú pravidelne vykonávať testy funkcie pečene (aminotransferázy, bilirubínu, alkalickej 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), bielkoviny viažucej imatinib u týchto pacientov. Pacientom so zhoršenou funkciou obličiek sa má podať najnižšia začiatočná dávka. Pri liečbe pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek je potrebná opatrnosť. Dávku možno znížiť, ak nie je tolerovaná (pozri časti 4.5 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 klinickými postupmi.

Pediatrická populácia
Zaznamenali sa hlásenia o prípadoch spomalenia rastu u detí a predpubertálnych detí, ktoré dostávali imatinib. V pozorovacej štúdii v pediatrickej populácii s CML sa po 12 a 24 mesiacoch liečby zaznamenal nezávisle na stave dospievania alebo pohlavia v dvoch menších podskupinách štatisticky významný pokles (avšak s nejasným klinickým významom) v skóre štandardnej odchýlky pre priemernú výšku. Podobné výsledky sa zaznamenali v pozorovacej štúdii v pediatrickej populácii s ALL. Preto sa počas liečby imatinibom odporúča dôsledné monitorovanie rastu u detí (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Liečivá, ktoré môžu **zvýšiť** plazmatické koncentrácie imatinibu:
Látky, 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 AUC o 40 %) u zdravých osôb, keď sa imatinib podal súbežne s jednorazovou dávkou ketokonazolu (inhibítor CYP3A4). Opatrnosť je potrebná pri podávaní imatinibu s inhibítormi triedy CYP3A4.

Liečivá, ktoré môžu **znížiť** plazmatické koncentrácie imatinibu:
Látky, ktoré indukujú aktivitu CYP3A4 (napr. dexametazón, fenytoín, karbamazepín, rifampicín, fenobarbital, fosfenytoín, primidon 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 $AUC_{(0-\infty)}$ 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, oxkarbazepínu a fenytoínu. Hodnota AUC imatinibu v plazme sa znížila o 73 % v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívali EIAED. Je potrebné vyhnúť sa súbežnému podávaniu silných induktorov CYP3A4 a imatinibu.

Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môže imatinib zmeniť
Imatinib zvyšuje priemernú hodnotu C_{max} simvastatínu (substrát CYP3A4) na 2-násobok a AUC na 3,5-násobok, čo poukazuje na inhibíciu CYP3A4 imatinibom. Preto sa odporúča opatrnosť pri

podávaní Imatinibu Glenmark so substrátmi CYP3A4 s úzkym terapeutickým oknom (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. hemorágie) majú pacienti, ktorí potrebujú antikoagulanciá, 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 C_{max} a AUC metoprololu približne o 23 % (90 % CI [1,16-1,30]). Úprava dávky sa nezdá byť potrebná, keď sa imatinib podáva súbežne so substrátmi CYP2D6, pri substrátoch CYP2D6 s úzkym terapeutickým oknom, 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 Ki 58,5 mikromol/l. Táto inhibícia sa nepozorovala in vivo po podaní imatinibu 400 mg a 1000 mg paracetamolu. Vyššie dávky imatinibu a paracetamolu sa nesledovali.

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

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 súčasné použitie s L-asparaginázou sa môže spájať so zvýšenou hepatotoxicitou (pozri časť 4.8). Preto použitie imatinibu v kombinácii vyžaduje mimoriadnu opatrnosť.

Imatinib môže mať potenciál znížiť klírens metotrexátu, najmä ak sa metotrexát používa vo vyšších dávkach (> 500 mg/m^2). Pri súbežnom podávaní Glivecu s metotrexátom sa odporúča opatrnosť.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku
Ženy vo fertilnom veku je nutné poučiť, aby počas liečby a najmenej 15 dní po ukončení liečby imatinibom používali účinnú antikoncepciu.

Gravidita
Údaje o použití imatinibu u gravidných žien sú obmedzené. Po uvedení lieku na trh boli u žien užívajúcich imatinib zaznamenané spontánne potraty a vrodené anomálie detí. Štúdie na zvieratách však preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3) a nie jen 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 ľudského mlieka sú obmedzené. Štúdie u dvoch dojčiacich žien ukázali, že imatinib aj jeho aktívny metabolit sa môžu distribuovať do ľudského mlieka. Stanovená hodnota pomeru v mlieku a 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 by bola nízka (~ 10 % terapeutickej dávky). Pretože účinky expozície dojčaťa nízkym dávkam imatinibu nie sú známe, ženy počas liečby a najmenej 15 dní po ukončení liečby imatinibom nemajú dojčiť.

Fertilita
V predklinických štúdiách nebola ovplyvnená fertilita samcov a samíc potkana, hoci boli pozorované účinky na reprodukčné parametre (pozri časť 5.3). Štúdie o pacientoch užívajúcich imatinib a jeho účinku na fertilitu a gametogenézu sa nevykonali. Pacienti, ktorých znepokojuje ich fertilita počas liečby imatinibom, sa majú poradiť so svojím lekárom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

U pacientov v pokročilých štádiách malignít sa môže vyskytovať mnoho komplikovaných stavov, ktoré sťažujú stanovenie kauzality nežiaducich reakcií pre rôznorodosť príznakov súvisiacich so základným ochorením, progresiu základného ochorenia a súčasné podávanie početných liekov.

V klinických skúšaniach pri CML sa predčasné ukončenie liečby pre nežiaduce reakcie súvisiace s liekom pozorovalo u 2,4 % novodiagnostikovaných pacientov, 4 % pacientov v neskorej 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 okrem dvoch výnimiek podobné pri všetkých indikáciách. Myelosupresia sa pozorovala vo väčšom rozsahu u pacientov s CML ako u pacientov s GIST, čo je pravdepodobne dôsledkom základného ochorenia. V klinickom skúšaní 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 nádorov v gastrointestinálnom systéme mohla byť príčinou gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4). Gastrointestinálne krvácanie alebo krvácanie vo vnútri nádoru môže byť vážne a niekedy smrteľné. Najčastejšie zaznamenané (≥ 10 %) nežiaduce reakcie súvisiace s liekom boli slabá nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha, únava, bolesť svalov, svalové kŕče a vyrážka. Povrchové edémy boli častým nálezom vo všetkých klinických skúšaniach 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 vo forme zvýšenia aminotransferáz a hyperbilirubinémie. S ohľadom na obmedzený súbor údajov o bezpečnosti boli doteraz hlásené nežiaduce účinky u detí zhodné so známym bezpečnostným profilom u dospelých s Ph+ ALL. Hoci je bezpečnostná databáza detí 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 zlyhania srdca a zlyhania obličiek. V pediatrických klinických skúšaniach sa nezistili žiadne osobitné údaje týkajúce sa bezpečnosti.

Nežiaduce reakcie

Nežiaduce reakcie, ktoré sa zaznamenali častejšie ako len v ojedinelých prípadoch, sa uvádzajú ďalej podľa orgánových systémov a frekvencie výskytu. Kategórie frekvencií sú definované pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 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 Nežiaduce reakcie v klinických skúšaniach

Infekcie a nákazy	
Menej časté	Herpes zoster, herpes simplex, nazofaryngitída, pneumónia[1], sinusitída, celulitída, infekcia horných dýchacích ciest, chrípka, infekcia močových ciest, gastroenteritída, sepsa
Zriedkavé	Hubová infekcia
Neznáme	Reaktivácia hepatitídy B*
Benígne, malígne a nešpecifikované novotvary (vrátane cýst a polypov)	
Zriedkavé	Syndróm z rozpadu nádoru
Neznáme	Krvácanie nádoru/nekróza nádoru*
Poruchy imunitného systému	
Neznáme	Anafylaktický šok*
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	Neutropénia, trombocytopénia, anémia
Časté	Pancytopénia, febrilná neutropénia
Menej časté	Trombocytémia, lymfopénia, útlm kostnej drene, eozinofília, lymfadenopatia
Zriedkavé	Hemolytická anémia, trombotická mikroangiopatia
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	Anorexia
Menej časté	Hypokaliémia, zvýšenie chuti do jedenia, hypofosfatémia, zníženie chuti do jedenia, dehydratácia, dna, hyperurikémia, hyperkalciémia, hyperglykémia, hyponatriémia
Zriedkavé	Hyperkaliémia, hypomagneziémia
Psychiatrické poruchy	
Časté	Nespavosť
Menej časté	Depresia, zníženie libida, úzkosť
Zriedkavé	Zmätenosť
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Bolesť hlavy[2]
Časté	Závraty, parestézia, poruchy vnímania chuti, hypoestézia
Menej časté	Migréna, somnolencia, synkopa, periférna neuropatia, zhoršenie pamäti, zápal sedacieho nervu, syndróm nepokojných nôh, tremor, krvácanie do mozgu
Zriedkavé	Zvýšenie vnútrolebečného tlaku, kŕče, neuritída zrakového nervu
Neznáme	Cerebrálny edém*

Poruchy oka	
Časté	Edém očného viečka, zvýšené slzenie, krvácanie do spojoviek, konjunktivitída, suchosť očí, neostré videnie
Menej časté	Podráždenie očí, bolesť očí, orbitálny edém, krvácanie do skléry, krvácanie do sietnice, blefaritída, makulárny edém
Zriedkavé	Katarakta, glaukóm, papiloedém
Neznáme	Krvácanie do sklovca*
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté:	Vertigo, tinitus, strata sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté	Palpitácie, tachykardia, kongestívne zlyhanie srdca[3], pľúcny edém
Zriedkavé	Arytmia, fibrilácia predsiení, zastavenie srdca, infarkt myokardu, angina pectoris, perikardový výpotok
Neznáme	Perikarditída*, tamponáda srdca*
Poruchy ciev[4]	
Časté	Návaly tepla, krvácanie
Menej časté	Hypertenzia, hematóm, subdurálny hematóm, periférny pocit chladu, hypotenzia, Raynaudov fenomén
Neznáme	Trombóza, embolus*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	Dyspnoe, epistaxa, kašeľ
Menej časté	Pleurálny výpotok[5], bolesť hltana a hrtana, faryngitída
Zriedkavé	Bolesť pohrudnice, pľúcna fibróza, pľúcna hypertenzia, krvácanie do pľúc
Neznáme	Akútne respiračné zlyhávanie[11*], intersticiálna choroba pľúc*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Nauzea, hnačka, vracanie, dyspepsia, bolesť brucha[6]
Časté	Flatulencia, distenzia brucha, gastroezofagálny reflux, zápcha, suchosť v ústach, gastritída
Menej časté	Stomatitída, ulcerácia v ústach, gastrointestinálne krvácanie[7], eruktácia, meléna, ezofagitída, ascites, vred žalúdka, hemateméza, cheilitída, dysfágia, Pankreatitída
Zriedkavé	Kolitída, ileus, zápalové ochorenie čriev
Neznáme	Ileus/intestinálna obštrukcia*, gastrointestinálna perforácia*, divertikulitída, gastrická antrálna vaskulárna ektázia (GAVE)*
Poruchy pečene a žlčových ciest	
Časté	Zvýšenie pečeňových enzýmov
Menej časté	Hyperbilirubinémia, hepatitída, žltačka
Zriedkavé	Zlyhanie pečene[8], nekróza pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	Periorbitálny edém, dermatitída/ekzém/vyrážka
Časté	Pruritus, edém tváre, suchá pokožka, erytém, alopécia, nočné potenie, reakcie z fotosenzitivity
Menej časté	Pľuzgierovitá vyrážka, zmliaždeniny, zvýšené

	potenie, urtikária, ekchymóza, zvýšená náchylnosť k tvorbe pomliaždenín, hypotrichóza, znížená pigmentácia kože, exfoliatívna dermatitída, lámavosť nechtov, folikulitída, petechie, psoriáza, purpura, zvýšená pigmentácia kože, bulózne erupcie, panikulitída[12]
Zriedkavé	Akútna febrilná neutrofilná dermatóza (Sweetov syndróm), zmena sfarbenia nechtov, angioneurotický edém, vezikulárny exantém, erythema multiforme, leukocytoklastická vaskulitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP), pemfigus*
Neznáme	Syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie*, lichenoidná keratóza*, lichen planus*, toxická epidermálna nekrolýza*, liekový exantém s eozinofíliou a systémovými príznakmi (DRESS)*, pseudoporfýria*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	Svalové kŕče a zášklby, bolesti kostry a svalstva vrátane myalgie, artralgia, bolesť kostí[9]
Časté	Opuch kĺbov
Menej časté	Stuhnutosť kĺbov a svalov, osteonekróza*
Zriedkavé	Svalová slabosť, artritída, rabdomyolýza/myopatia
Neznáme	Spomalenie rastu u detí*
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	Bolesť obličiek, hematúria, akútne zlyhanie obličiek, častejšie močenie
Neznáme	Chronické zlyhávanie obličiek
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	Gynekomastia, erektilná dysfunkcia, menorágia, nepravidelná menštruácia, porucha sexuálnej funkcie, bolesť bradaviek, zväčšenie prsníkov, skrotálny edém
Zriedkavé	Hemoragické corpus luteum/hemoragická ovariálna cysta
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	Retencia tekutiny a edém, únava
Časté	Slabosť, pyrexia, anasarka, zimnica, triaška
Menej časté	Bolesť na hrudi, celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	Zvýšenie hmotnosti
Časté	Zníženie hmotnosti
Menej časté	Zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi
Zriedkavé	Zvýšenie amylázy v krvi

* Tieto typy reakcií boli zaznamenané najmä na základe skúseností s Glivecom po jeho uvedení na trh. Zahŕňajú spontánne hlásenia o prípadoch ako aj závažné nežiaduce udalosti z prebiehajúcich klinických skúšaní, programov pre rozšírený prístup k liečbe, klinicko-farmakologických štúdií a výskumných skúšaní v neschválených indikáciach. Pretože sú uvedené reakcie hlásené z populácie neurčitej veľkosti, nie je vždy možné hodnoverne odhadnúť ich frekvenciu alebo určiť príčinný vzťah k expozícii imatinibu.

1 Pneumónia sa zaznamenala najčastejšie u pacientov s transformovanou CML a GIST.

2 Bolesť hlavy bola najčastejšia u pacientov s GIST.

3	Pri zohľadnení pacientorokov sa srdcové príhody, vrátane kongestívneho zlyhania srdca, pozorovali častejšie u pacientov s transformovanou CML ako u pacientov s chronickou CML.
4	Návaly tepla boli najčastejšie u pacientov s GIST a krvácanie (hematóm, hemorágia) bolo najčastejšie u pacientov s GIST a s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC).
5	Pleurálny výpotok bol hlásený 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	Zaznamenalo sa niekoľko smrteľných prípadov zlyhania pečene a nekrózy pečene.
9	Bolesť svalov a kostí a s ňou súvisiace udalosti sa pozorovali častejšie u pacientov s CML.
10	Bolesť svalov a kostí a s ňou súvisiace udalosti sa pozorovali častejšie u pacientov s CML ako u pacientov s GIST.
11	Smrteľné prípady sa zaznamenali u pacientov s pokročilým ochorením, závažnými infekciami, ťažkou neutropéniou a inými závažnými sprievodnými ochoreniami.
12	Vrátane nodózneho erytému.

Odchýlky laboratórnych hodnôt

Hematologické vyšetrenia
Cytopénie, hlavne neutropénia a trombocytopénia, sa opakovane pozorovali vo všetkých klinických štúdia pri CML, so sklonom k častejšiemu výskytu pri vysokých dávkach ≥ 750 mg (klinická skúšanie fázy I). Výskyt cytopénií však jednoznačne závisel aj od fázy ochorenia, pričom 3. alebo 4. stupeň neutropénií (ANC < 1,0 x 10^9/l) a trombocytopénií (počet trombocytov < 50 x 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). U pacientov s novo diagnostikovanou chronickou fázou CML 4. stupňa sa u 3,6 % pacientov pozorovala neutropénia (ANC < 0,5 x 10^9/l) a u < 1 % trombocytopénia (počet doštičiek < 10 x 10^9/l). Medián trvania neutropenických epizód bol zvyčajne v rozmedzí 2 až 3 týždňov, trombocytopenických epizód 3 až 4 týždňov. Tieto udalosti možno obvykle zvládnuť buď znížením dávky, alebo prerušením liečby imatinibom, ale v zriedkavých prípadoch si môžu vyžiadať 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 klinickom skúšaní u pacientov s iným neuvedeným zdravotným stavom sa zaznamenala anémia 3. stupňa v 5,4 % a 4. stupňa v 0,7 % prípadov a mohla súvisieť s gastrointestinálnym krvácaním alebo krvácaním vo vnútri 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 nevyvinula trombocytopénia 4. stupňa. Pokles počtu leukocytov (WBC) a neutrofilov sa vyskytoval najmä počas prvých 6 týždňov liečby, neskôr boli hodnoty pomerne stále.

Biochemické vyšetrenia
Závažné zvýšenie 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 pečeňových laboratórnych testov u menej ako 1 % pacientov s CML. U pacientov s GIST (klinické skúšanie B2222) sa pozorovalo zvýšenie ALT (alanínaminotransferázy) 3. alebo 4. stupňa u 6,8 % a zvýšenie AST (aspartátaminotransferázy) 3. alebo 4. stupňa u 4,8 % pacientov. Bilirubín sa zvýšil 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.

Popis niektorých nežiaducich reakcií

Reaktivácia hepatitídy B
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).

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 nasledujúce udalosti:

Dospelí
1 200 až 1600 mg (trvanie sa rôznilo od 1 do 10 dní): nauzea, vracanie, hnačka, vyrážka, erytém, edém, opuch, únava, svalové kŕče, trombocytopénia, pancytopénia, bolesť brucha, bolesť hlavy, znížená chuť do jedenia.

1 800 až 3 200 mg (až 3200 mg denne počas 6 dní): slabosť, myalgia, zvýšená kreatínfosfokináza, zvýšený bilirubín, bolesť žalúdka a čriev.

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 aminotransferázy.

8 až 10 g (jednorazová dávka): bolo hlásené vracanie a bolesť žalúdka a čriev.

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 BCR-ABL tyrozínkinázy, ATC kód: L01EA01

Mechanizmus účinku
Imatinib je inhibítor proteíntyrozínkinázy s malou molekulou, ktorý účinne inhibuje aktivitu bcr-abl-tyrozínkinázy (TK), ako aj niekoľkých TK receptorov: Kit, receptor rastového faktora kmeňových buniek (SCF, stem cell factor) kódovaný protoonkogénom c-Kit, receptory diskoidínovej domény (DDR1 a DDR2), receptor faktora stimulujúceho kolónie (CSF-1R) a receptory doštičkového rastového faktora alfa a 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 *in vitro*, na bunkovej úrovni a *in vivo*. Látka selektívne inhibuje proliferáciu a indukuje apoptózu bunkových línií s pozitivitou bcr-abl, ako aj čerstvých leukemických buniek od pacientov s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia a od pacientov s akútnou lymfoblastickou 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 rastového faktora odvodeného od trombocytov (PDGF), PDGF-R a receptora faktora kmeňových buniek (SCF), c-Kit, a inhibuje bunkové deje sprostredkované PDGF a SCF. Imatinib inhibuje *in vitro* proliferáciu a indukuje apoptózu buniek gastrointestinálnych strómových nádorov (GIST), ktoré vykazujú aktivujúcu mutáciu *kit*. Konštitutívna aktivácia proteíntyrozínkináz receptora PDGF alebo Abl 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 disregulovanou aktivitou kináz PDGFR a abl.

Klinické skúšania 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 žiadne 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 interferónom 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 v jednom klinickom skúšaní fázy II.

Vo všetkých klinických skúšaniach bolo 38 – 40 % pacientov vo veku ≥ 0 rokov a 10 – 12 % pacientov vo veku ≥ 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), so 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/m^2/deň subkutánne v kombinácii s Ara-C 20 mg/m^2/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 > 60 rokov. 59 % boli muži, 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 štúdii (údaje po 84 mesiacoch)

(Najlepší stupeň odpovede)	imatinib	IFN+Ara-C

	n = 553	*n = 553*
Hematologická odpoveď Podiel CHR n (%) 313 (56,6 %)* [95 % IS]	 534 (96,6 %)* [94,7 %; 97,9 %]	 313 (56,6 %)* [52,4 %; 60,8 %]
Cytogenetická odpoveď Veľká odpoveď n (%) [95 % IS] Kompletná CyR n (%) Čiastočná CyR n (%)	 490 (88,6 %)* [85,7 %; 91,1 %] 456 (82,5 %)* 34 (6,1 %)	 129 (23,3 %)* [19,9 %; 27,1 %] 64 (11,6 %)* 65 (11,8 %)
Molekulárna odpoveď** Veľká odpoveď po 12 mesiacoch (%) Veľká odpoveď po 24 mesiacoch (%) Veľká odpoveď po 84 mesiacoch (%)	 153/305 = 50,2 % 73/104 = 70,2 % 102/116 = 87,9 %	 8/83 = 9,6 % 3/12 = 25 % 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 10^9/l, trombocyty < 450 x 10^9/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 kompletné 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 Kaplana-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/blastickej krízy, 31 (5,6 %) stratu MCyR, 15 (2,7 %) stratu CHR alebo zvýšenie 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 blastickej 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 blastickej 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 imatinibu 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/blastickej 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/blastickej 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 > 25 x 106 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, alebo 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 v myeloidnej blastickej kríze. 95 (37 %) z nich dostalo predtým chemoterapiu ako liečbu buď akcelerovanej fázy, alebo blastickej krízy („predliečení 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 bol stupeň hematologickej odpovede, ktorá sa zaznamenala buď ako kompletná hematologická odpoveď, alebo žiadny dôkaz leukémie alebo návrat do chronickej fázy CML, pri čom sa použili rovnaké kritériá ako v klinickom skúšaní pri akcelerovanej fáze. V tomto klinickom skúšaní 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 klinických skúšaní 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 s CML v klinických skúšaniach

	Klinické skúšanie 0110 Údaje po 37 mesiacoch Chronická fáza, zlyhanie IFN (n = 532)	Klinické skúšanie 0109 Údaje po 40,5 mesiacoch Akcelerovaná fáza (n = 235)	Klinické skúšanie 0102 Údaje po 38 mesiacoch Myeloidná blastická kríza (n = 260)
	% pacientov ($Cl_{95\%}$)		
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 % CI]	53 % (43 %) [38,6 – 47,2]	20 % (16 %) [11,3 – 21,0]	7 % (2 %) [0,6 – 4,4]
Čiastočná	12 %	7 %	8 %

[1]**Kritériá hematologickej odpovede (všetky odpovede sa majú potvrdiť po ≥ 4 týždňoch):**
CHR: Klinické skúšanie 0102 [ANC ≥ 1.5 x 10^9/l, trombocyty ≥ 100 x 10^9/l, žiadne blasty v krvi, blasty v BM < 5 % a žiadne extramedulárne postihnutie]
NEL Rovnaké kritériá ako CHR, ale ANC ≥ 1 x 10^9/l a trombocyty ≥ 20 x 10^9/l
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.
BM = kostná dreň, PB = periférna krv
[2]**Kritériá cytogenetickej odpovede:**
Veľká odpoveď zahŕňa kompletné aj čiastočné odpovede: kompletné (0 % Ph+ metafáz), čiastočné (1–35 %)
[3]Kompletná cytogenetická odpoveď potvrdená druhým cytogenetickým hodnotením kostnej drene vykonaným aspoň 1 mesiac po začiatočnom vyšetrení kostnej drene.

Pediatrickí pacienti:
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 Ph+ akútnymi leukémiami (n = 15) do klinického skúšania fázy I so stupňujúcim sa dávkovaním. Bola to skupina intenzívne predliečených pacientov, z ktorých predtým 46 % dostalo transplantáciu kostnej drene (BMT) a 73 % kombinovanú chemoterapiu. Pacienti dostávali imatinib v dávke 260 mg/m^2/deň (n = 5), 340 mg/m^2/deň (n = 9), 440 mg/m^2/deň (n = 7) a 570 mg/m^2/deň (n = 5). Z deviatich pacientov v chronickej fáze CML, u ktorých sú dostupné cytogenetické údaje, dosiahli štyria (44 %) kompletnú a traja (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/m^2/deň bez prerušení, 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) dosahujúcej 65 %, ktorá je porovnateľná 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, pričom medián času do odpovede na základe odhadu podľa Kaplana-Meiera bol 5,6 mesiacov.

Európska lieková agentúra udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií pre imatinib u všetkých vekových podskupín detí a dospievajúcich s chronickou myelocytovou leukémiou s pozitívnym chromozómom Philadelphia (translokácia bcr-abl) (informácie o pediatrickom použití, pozri časť 4.2).

Klinické skúšania pri Ph+ ALL

Novodiagnostikovaná Ph+ ALL:
V kontrolovanom klinickom skúšaní (ADE10) porovnávajúcom 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 5) a hladiny transkriptov bcr-abl boli po 8 týždňoch rovnaké v obidvoch skupinách. Ako sa očakávalo vzhľadom na usporiadanie klinického skúšania, nepozoroval sa rozdiel v trvaní remisie, prežívaní bez 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 ochorenia (p = 0,02).

Výsledky pozorované v populácii 211 pacientov s novodiagnostikovanou Ph+ ALL v štyroch nekontrolovaných klinických skúšaniach (AAU02, ADE04, AJP01 a AUS01) sa zhodujú s výsledkami opísanými vyššie. Pri imatinibe v kombinácii s indukčnou chemoterapiou (pozri Tabuľku 5) sa dosiahol podiel kompletnej hematologickej odpovede 93 % (147 zo 158 vyhodnotiteľných pacientov) a podiel veľkej cytogenetickej odpovede 90 % (19 z 21 vyhodnotiteľných pacientov). Podiel kompletnej molekulárnej odpovede bol 48 % (49 zo 102 vyhodnotiteľných pacientov). Prežívanie bez 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 klinických skúšaniach (AJP01 a AUS01).

Tabuľka 4 Režim chemoterapie použitý v kombinácii s imatinibom

Klinické skúšanie 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; AraC 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
Klinické skúšanie AAU02	
Indukčná liečba *(de novo 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 intratekálne, dni 1, 8, 15, 22; metylprednizolón 40 mg intratekálne, dni 1, 8, 15, 22
Konsolidácia *(de novo 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
Klinické skúšanie 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
Klinické skúšanie 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
Klinické skúšanie AUS01	
Indukčnokonsolidačná 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	

Pediatrickí pacienti:
V štúdii I2301 - otvorenom, multicentrickom, sekvenčne kohortnom, nerandomizovanom klinickom skúšaní fázy III bolo celkovo zaradených 93 detských, dospievajúcich a mladších dospelých pacientov (vo veku od 1 do 22 rokov) s Ph+ ALL, ktorí boli liečení imatinibom (340 mg/m^2/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 od kohorty ku kohorte; v kohorte 1 sa podávala najmenej intenzívna a v kohorte 5 najviac intenzívna liečba imatinibom (najdlhšie trvanie liečby s nepretržitým denným dávkovaním imatinibu počas prvého liečebného cyklu chemoterapiou). Nepretržité denné expozíciie imatinibu v skorom štádiu liečby v kombinácii s chemoterapiou u pacientov v kohorte 5 (n = 50) zlepšili v porovnaní s historickými kontrolnými prípadmi (n = 120) so štandardnou chemoterapeutickou liečbou bez imatinibu 4-ročné prežívanie bez príhody (EFS) (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 štúdii 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 nadire 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 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): 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 nadire
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 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 nadire 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 nadire ARA-C (3 g/m^2, q12h, 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 dávok, i. v.): dni 3 a 4 PEG-ASP (2500 IU/m^2, i. m.): deň 4 G-CSF (5 µg/kg, s. c.): dni 5 – 14 alebo pokiaľ ANC > 1 500 po nadire 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.): deň 22 - 26 G-CSF (5 µg/kg, s. c.): dni 27 – 36 alebo pokiaľ ANC > 1 500 po nadire ARA-C (3 g/m^2, q12h, i. v.): dni 43, 44 L-ASP (6 000 IU/m^2, i. m.): dni 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, ktorí sú počas diagnózy CNS1a CNS2 18 Gy v 10 frakciách pre pacientov, ktorí sú počas diagnózy CNS3 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-merkaptoetán sulfonát sodný, iii = alebo pokiaľ hladiny MTX sú pod úrovňou < 0,1 µM, q6h = každých 6 hodín, Gy = Gray	

Štúdia AIT07 bolo multicentrické, otvorené, randomizované skúšanie fázy II/III, ktoré zahŕňalo 128 pacientov (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.

Relaps/refraktérna Ph+ ALL:
Keď sa imatinib podával ako monoterapia pacientom s relapsom/refraktérnou Ph+ ALL, u 53 zo 411 pacientov s vyhodnotiteľnou odpoveďou sa dosiahol
podiel hematologickej odpovede 30 % (9 % kompletnej) a podiel veľkej cytogenetickej odpovede 23 %. (Treba vziať do úvahy, 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 relapsom/refraktérnou Ph+ ALL bol v rozmedzí od 2,6 do 3,1 mesiacov a medián celkového prežívania u 401 vyhodnotiteľných 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 skúšania pri MDS/MPD
Skúsenosti s imatinibom v tejto indikácii sú veľmi obmedzené a zakladajú sa na stupni hematologickej a cytogenetickej odpovede. Nie sú kontrolované klinické skúšania, ktoré by preukázali klinický prínos

alebo predĺžené prežívanie. V jednom otvorenom, multicentrickom klinickom skúšaní fázy II (štúdia B2225) sa testoval imatinib u rôznych populácií pacientov s ochoreniami ohrozujúcimi život, ktoré súvisia proteíntyrozínkinázami Abl, Kit alebo PDGFR. Do tohto klinického skúšania 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). Z 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. Dvadsaťjeden pacientov dostávalo 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 ukázala, 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). Medián podávania imatinibu týmto pacientom bol 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. Medián zachovania hematologickej odpovede bol 49 mesiacov (rozmedzie 19 – 60) a cytogenetickej odpovede 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 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 do 340 mg/m^2 denne. Všetci pacienti dosiahli kompletnú hematologickú odpoveď, cytogenetickú odpoveď a/alebo klinickú odpoveď.

Klinické skúšania 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 proteíntyrozínkinázami Abl, Kit alebo PDGFR. V tomto klinickom skúšaní 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-PDGFRα. U ďalších štyroch pacientov s HES v iných 3 publikovaných správach sa zistila pozitivita FIP1L1-PDGFRα. Všetkých 65 pacientov s pozitivitou fúznej kinázy FIP1L1-PDGFRα dosiahlo CHR, ktorá sa zachovala mesiace (rozmedzie od 1+ do 44+ mesiacov prehodnotené 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, kostrového svalstva/spojivových tkanív/ciev a gastrointestinálneho systému.

U pediatrických pacientov s HES/CEL nie sú kontrolované klinické skúšania. V 3 publikáciách boli správy o 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/m^2 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 skúšania pri neresekovateľnom a/alebo metastazujúcom GIST
Vykonalo sa jedno otvorené, randomizované, nekontrolované medzinárodné klinické skúšanie 2. fázy s pacientmi s neresekovateľnými alebo metastázujúcimi malígnymi gastrointestinálnymi strómovými nádormi (GIST). V tomto skúšaní bolo zaradených a randomizovaných 147 pacientov, ktorí dostávali perorálne dávky buď 400 mg, alebo 600 mg raz denne počas až 36 mesiacov. Títo pacienti boli vo veku od 18 do 83 rokov a ich ochorenie bolo diagnostikované ako malígny neresekovateľný a/alebo metastazujúci GIST s pozitivitou Kit. Imunohistochemické vyšetrenie sa rutinne vykonávalo s protilátkou proti Kit (A-4502, králičie polyklonálne antisérum, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) analýzou komplexom avidín-biotín-peroxidáza po izolovaní antigénu.

Primárny dôkaz účinnosti sa zakladal na stupni objektívnej odpovede. Nádory museli byť merateľné aspoň v jednom mieste ochorenia a definícia odpovede zodpovedala kritériám Southwestern Oncology Group (SWOG). Výsledky sú uvedené v Tabuľke 6.

Tabuľka 6 Najlepšia odpoveď nádoru v klinickom skúšaní STIB2222 (GIST)

Najlepšia odpoveď	Všetky dávky (n = 147) 400 mg (n = 73) 600 mg (n = 74) n (%)
Kompletná odpoveď	1 (0,7)
Čiastočná odpoveď	98 (66,7)
Stabilizované ochorenie	23 (15,6)
Progredujúce ochorenie	18 (12,2)
Nevyhodnotiteľná	5 (3,4)
Neznáma	2 (1,4)

Medzi obidvoma skupinami neboli rozdiely v stupni odpovede. Významný počet pacientov, ktorí mali v čase predbežnej analýzy stabilizované ochorenie, dosiahol čiastočnú odpoveď pri dlhšej liečbe (medián následného sledovania 31 mesiacov). Medián času do odpovede bol 13 týždňov (95 % CI 12 – 23). Medián času do zlyhania liečby u pacientov s odpoveďou bol 122 týždňov (95 % CI 106 – 147), zatiaľ čo u celkovej populácie v klinickom skúšaní to bolo 84 týždňov (95 % CI 71 – 109). Medián celkového prežívania sa nedosiahol. Odhad prežívania podľa Kaplana-Meiera po 36 mesiacoch následného sledovania je 68 %.

V dvoch klinických skúšaniach (skúšanie B2222 a skúšanie medzi skupinami S0033) sa zvýšila denná dávka imatinibu na 800 mg u pacientov s progresiou pri nižších denných dávkach 400 mg alebo 600 mg. Denná dávka sa zvýšila na 800 mg u celkove 103 pacientov; po zvýšení dávky 6 pacientov dosiahlo čiastočnú odpoveď a 21 stabilizáciu ich ochorenia pri celkovej klinickej prospešnosti 26 %. Podľa dostupných údajov o bezpečnosti sa zdá, že zvýšenie dávky na 800 mg denne u pacientov s progresiou pri nižších dávkach 400 mg alebo 600 mg denne neovplyvňuje bezpečnostný profil imatinibu.

Klinické skúšanie adjuvantnej liečby GIST
Imatinib v adjuvantnom použití sa skúmal v multicentrickom, dvojito zaslepenom, dlhodobom klinickom skúšaní fázy III kontrolovanom placebom (Z9001), do ktorého bolo zaradených 773 pacientov. Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 18 do 91 rokov. Zaradení boli pacienti, ktorí mali histologickú diagnózu primárneho GIST s expresiou bielkoviny Kit potvrdenou imunochemicky a veľkosť nádoru bola ≥ 3 cm v najväčšom rozmere, s kompletnou hrubou resekciou primárneho GIST

v období 14 – 70 dní pred registráciou. Po resekcii primárneho GIST boli pacienti randomizovaní do jednej z dvoch skupín: imatinib 400 mg/deň, alebo zodpovedajúce placebo počas jedného roka.

Primárnym cieľom klinického skúšania bolo prežívanie bez recidívy (RFS), definované ako čas od dátumu randomizácie do dátumu recidívy alebo smrti z akejkoľvek príčiny.

Imatinib významne predĺžil RFS, 75 % pacientov bolo bez recidívy po 38 mesiacoch v skupine imatinibu v porovnaní s 20 mesiacmi v skupine placeba (95 % CI, [30 – neodhadnuteľné] a [14 – neodhadnuteľné] v uvedenom poradí); (pomer rizika = 0,398 [0,259 – 0,610], p < 0,0001). Po jednom roku bolo celkové RFS významne lepšie s imatinibom (97,7 %) v porovnaní s placebom (82,3 %), (p < 0,0001). Riziko recidívy sa tak znížilo približne o 89 % v porovnaní s placebom (pomer rizika = 0,113 [0,049 – 0,264]).

Riziko recidívy po chirurgickom zákroku u pacientov s primárnym GIST sa retrospektívne vyhodnotilo na základe nasledujúcich prognostických faktorov: veľkosť nádoru, mitotický index, miesto výskytu nádoru. Údaje o mitotickom indexe boli dostupné u 556 zo 713 pacientov populácie určenej na liečbu (ITT). Výsledky analýz podskupín podľa klasifikácie rizika United States National Institutes of Health (NIH) a Armed Forces Institute of Pathology (AFIP) sú uvedené v Tabuľke 7. Žiadny prínos sa nepozoroval v skupinách s nízkym a veľmi nízkym rizikom. Nepozoroval sa prínos vzhľadom na celkové prežívanie.

Tabuľka 7 Zhrnutie analýz RFS v klinickom skúšaní Z9001 podľa klasifikácie rizika NIH a AFIP

Kritériá rizika	**Miera rizika**	**% pacientov**	**Počet udalostí / počet pacientov**	**Celkový pomer rizika (95 %CI)***	**Podiel RFS (%)**	
			Imatinib oproti placebu		**12 mesiacov**	**24 mesiacov**
					imatinib oproti placebu	**imatinib oproti placebu**
NIH	Nízka	29,5	0/86 oproti 2/90	N.E.	100 oproti 98,7	100 oproti 95,5
	Stredná	25,7	4/75 oproti 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 oproti 94,8	97,8 oproti 89,5
	Vysoká	44,8	21/140 oproti 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 oproti 64,0	80,7 oproti 46,6
AFIP	Veľmi nízka	20,7	0/52 oproti 2/63	N.E.	100 oproti 98,1	100 oproti 93,0
	Nízka	25,0	2/70 oproti 0/69	N.E.	100 oproti 100	97,8 oproti 100
	Stredne vysoká	24,6	2/70 oproti 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 oproti 90,8	97,9 oproti 73,3
	Vysoká	29,7	16/84 oproti 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 oproti 56,1	79,9 oproti 41,5

***** Celé obdobie sledovania; N.E. – nemožno odhadnúť

V druhom multicentrickom otvorenom klinickom skúšaní fázy III (SSG XVIII/AIO) sa porovnávala liečba imatinibom 400 mg/deň trvajúca 12 mesiacov s liečbou trvajúcou 36 mesiacov u pacientov po chirurgickej resekcii GIST a s jedným z nasledujúcich kritérií: priemer nádoru > 5 cm a počet mitóz > 5/50 v zornom poli s vysokým rozlíšením (HPF); alebo priemer nádoru > 10 cm a akýkoľvek počet mitóz, alebo nádor akejkoľvek veľkosti a počet mitóz > 10/50 HPF, alebo rozpad nádorov v peritoneálnej dutine. Celkovo 397 pacientov dalo súhlas a bolo randomizovaných v klinickom skúšaní (199 pacientov do skupiny 12 mesiacov a 198 pacientov do skupiny 36 mesiacov), medián veku bol

61 rokov (rozmedzie od 22 do 84 rokov). Medián času sledovania bol 54 mesiacov (od dátumu randomizácie do ukončenia zberu údajov), pri celkovo 83 mesiacoch medzi randomizáciou prvého pacienta a dátumom ukončenia zberu údajov.

Primárnym parametrom v klinickom skúšaní bolo prežívanie bez recidívy (RFS), definované ako čas od dátumu randomizácie do dátumu recidívy alebo smrti z akejkoľvek príčiny.

Liečba imatinibom trvajúca 36 mesiacov významne predĺžila RFS v porovnaní s 12 mesiacmi liečby imatinibom (s celkovým pomerom rizika (HR) = 0,46 [0,32, 0,65], p < 0,0001) (Tabuľka 8, Obrázok 1).

Okrem toho 36 mesiacov liečby imatinibom významne predĺžilo celkové prežívanie (OS) v porovnaní s 12 mesiacmi liečby imatinibom (HR = 0,45 [0,22, 0,89], p = 0,0187) (Tabuľka 8, Obrázok 2).

Dlhšie trvanie liečby (> 36 mesiacov) môže oddialiť nástup ďalších recidív; vplyv liečby na celkové prežívanie však zostáva neznámy.

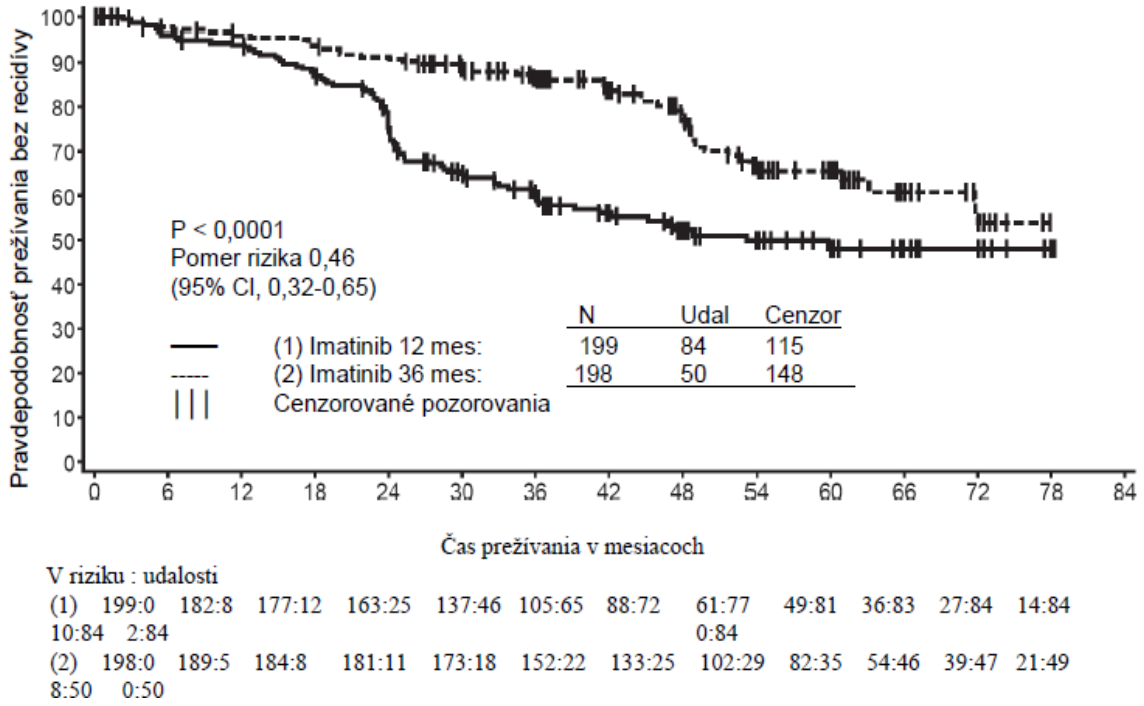
Celkový počet úmrtí bol 25 v skupine 12 mesiacov liečby a 12 v skupine 36 mesiacov liečby.

Liečba imatinibom trvajúca 36 mesiacov bola lepšia ako liečba trvajúca 12 mesiacov v analýze ITT, t. j. zahŕňajúcej celú populáciu v klinickom skúšaní. V plánovanej analýze podskupín podľa typu mutácie HR pre RFS pri 36 mesiacoch liečby u pacientov s mutáciou exonu 11 bol 0,35 [95 % CI: 0,22, 0,56]. Pre iné podskupiny s menej častými mutáciami nemožno vyvodiť uzávery pre malý počet pozorovaných udalostí.

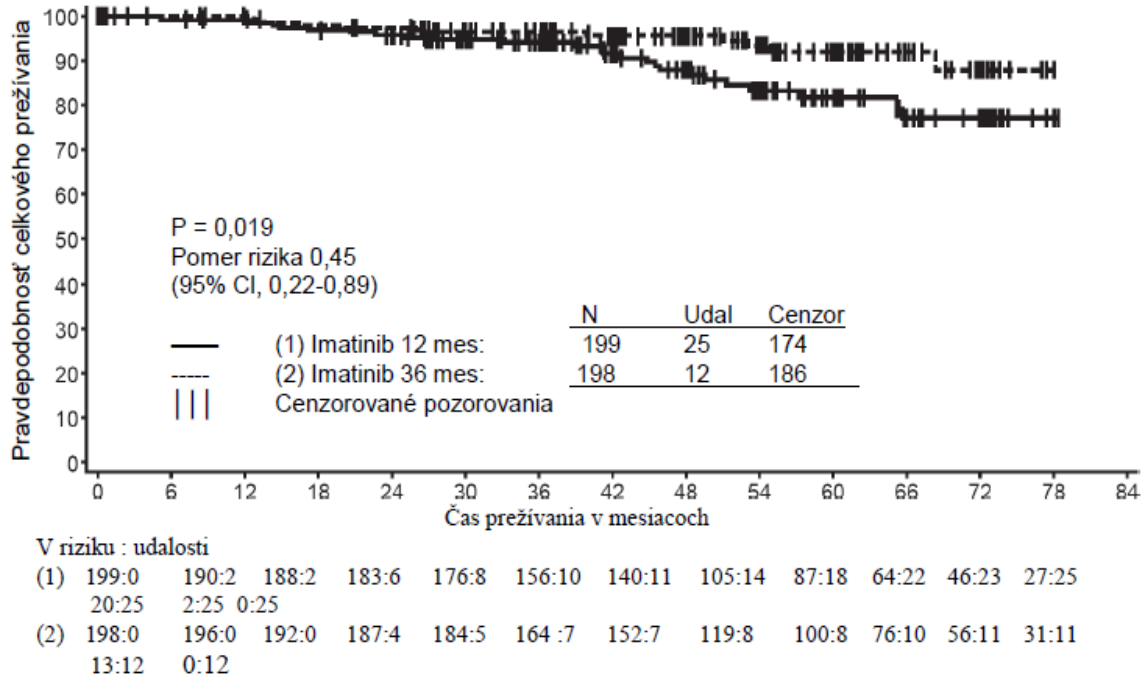
Tabuľka 8 12-mesiacov a 36-mesiacov liečby imatinibom (SSGXVIII/AIO Trial)

	Skupina 12-mesiacov liečby	Skupina 36-mesiacov liečby
RFS	% (CI)	% (CI)
12 mesiacov	93,7 (89,2 – 96,4)	95,9 (91,9 – 97,9)
24 mesiacov	75,4 (68,6 – 81,0)	90,7 (85,6 – 94 0)
36 mesiacov	60,1 (52,5 – 66,9)	86,6 (80,8 – 90,8)
48 mesiacov	52,3 (44,0 – 59,8)	78,3 (70,8 – 84,1)
60 mesiacov	47,9 (39,0 – 56,3)	65,6 (56,1 – 73,4)
Prežívanie		
36 mesiacov	94,0 (89,5 – 96,7)	96,3 (92,4 – 98,2)
48 mesiacov	87,9 (81,1 – 92,3)	95,6 (91,2 – 97,8)
60 mesiacov	81,7 (73,0 – 87,8)	92,0 (85,3 – 95,7)

Obrázok 1 Odhady primárneho parametra prežívania bez recidívy podľa Kaplana-Meiera (populácia ITT)



Obrázok 2 Odhady celkového prežívania podľa Kaplana-Meiera (populácia ITT)



U pediatrických pacientov s GIST s pozitivitou c-Kit nie sú kontrolované klinické skúšania.
V 7 publikáciách boli správy o 17 pacientoch s GIST (s mutáciami Kit a PDGFR alebo bez nich). Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 8 do 18 rokov a imatinib sa im podával v adjuvantnej liečbe, ako aj pri metastázach v dávkach od 300 do 800 mg denne. U väčšiny pediatrických pacientov liečených pre GIST chýbali údaje potvrdzujúce mutácie c-kit alebo PDGFR, čo mohlo viesť k zmiešaným klinickým výsledkom.

Klinické skúšania pri DFSP
Vykonalo sa jedno otvorené multicentrické klinické skúšanie fázy II (štúdia B2225), do ktorého bolo zaradených 12 pacientov s DFSP, ktorým sa podávalo 800 mg imatinibu denne. Vek pacientov s DFSP bol v rozmedzí od 23 do 75 rokov; DFSP bol metastazujúci, lokálne rekurentný po pôvodnej resekcii

a v čase zaradenia do klinického skúšania 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 3 pacientov s čiastočnou odpoveďou sa ochorenie následne odstránilo chirurgickým zákrokom. Medián trvania liečby v klinickom skúšaní 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 piatich (5) pacientov, u 3 kompletná a u 2 čiastočná. Medián trvania liečby v publikovanej literatúre bol v rozmedzí 4 týždne a viac ako 20 mesiacov. Translokácia t(17:22)[(q22:q13)] alebo jej génový produkt bola prítomná u takmer všetkých pacientov s odpoveďou na liečbu imatinibom.

U pediatrických pacientov s DFSP nie sú kontrolované klinické skúšania. V 3 publikáciách boli správy o 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/m^2 denne. Všetci pacienti dosiahli čiastočnú a/alebo kompletnú odpoveď.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika imatinibu
Farmakokinetika imatinib 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 trochu znížila (pokles C_{max} o 11 % a predĺženie t_{max} o 1,5 hod) a o málo sa zmenšila hodnota AUC (7,4 %) v porovnaní s podaním nalačno. Účinok gastrointestinálneho chirurgického zákroku na absorpciu liečiva pri neskoršom podávaní sa nesledoval.

Distribúcia
Pri klinicky významných koncentráciách sa na bielkoviny plazmy pri pokusoch *in vitro* viazalo približne 95 % imatinibu, najviac na albumín a kyslý alfa-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 rádioaktivity ($AUC_{(0-48h)}$). Zvyšná cirkulujúca rádioaktivita sa pripísala radu vedľajších metabolitov.

Výsledky in vitro ukázali, že CYP3A4 bol hlavný ľudský enzým P450, ktorý katalyzuje biotransformáciu imatinibu. Zo skupiny liečiv, pri ktorých prichádza do úvahy súčasné podávanie (paracetamol, aciklovir, alopurinol, amfotericín, cytarabín, erytromycín, flukonazol, hydroxymočovina, norfloxacín, penicilín V), len pri erytromycíne (IC_{50} 50 µmol/l) a flukonazole (IC_{50} 118 µmol/l) sa preukázala inhibícia metabolizmu imatinibu, ktorá by mohla byť klinicky významná.

Ukázalo sa, že imatinib je *in vitro* kompetitívny inhibítor markerových substrátov CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4/5. Príslušné hodnoty K_i v ľudských pečeňových mikrozómoch boli 27, 7,5 a 7,9 µmol/l. Maximálne plazmatické koncentrácie imatinibu u pacientov sú 2 – 4 µmol/l, z čoho vyplýva, že je

možná inhibícia metabolizmu súčasne podávaných liečiv, na ktorom sa podieľajú CYP2D6 a/alebo CYP3A4/5. Imatinib neovplyvňoval biotransformáciu 5-fluorouracilu, ale inhiboval metabolizmus paklitaxelu ako následok kompetitívnej inhibície CYP2C8 (K_i = 34,7 µmol/l). Táto hodnota K_i je oveľa vyššia ako očakávané hladiny imatinibu v plazme pacientov, z čoho vyplýva, že sa neočakáva interakcia pri súčasnom podávaní imatinibu s 5-fluorouracilom, ani 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 pacientov s GIST
U pacientov s GIST bola expozícia v rovnovážnom stave 1,5-násobne vyššia, ako sa pozorovala u pacientov s CML pri rovnakom dávkovaní (400 mg denne). Pri predbežnej analýze farmakokinetiky v skupine pacientov s GIST sa zistilo, že tri premenné (albumín, WBC a bilirubín) majú štatisticky významnú súvislosť s farmakokinetikou imatinibu. Znížené hodnoty albumínu spôsobili zníženie klírensu (CL/f) a vyššie hodnoty WBC mali za následok zníženie CL/f. Tieto súvislosti však nie sú natoľko významné, aby si vyžiadali úpravu dávkovania. V tejto skupine pacientov môže prítomnosť metastáz v pečeni viesť k insuficiencii pečene a zníženiu metabolizmu.

Farmakokinetika u špeciálnych skupín pacientov
Pri analýze farmakokinetiky u špeciálnych 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 kg telesnej hmotnosti. Pohlavie nemá vplyv na kinetiku imatinibu.

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

Podľa združenej 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 ťažkým 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 ukázali, 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 ukázali malé až stredne veľké hematologické zmeny, ktoré sprevádzali zmeny kostnej drene u potkanov a psov.

Pečeň bola cieľovým orgánom u potkanov a psov. Mierne až stredne veľké zvýšenie 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, ktoré dostávali imatinib počas 2 týždňov, a u ktorých došlo k zvýšeniu 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 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 štúdii trvajúcej 13 týždňov. Pri chronickom podávaní imatinibu sa pozoroval zvýšený výskyt oportúnnych infekcií.

V štúdii 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 jednom skúšaní in vitro na cicavčích bunkách (ovárium čínskeho škrečka), pri ktorom sa zistila klastogenita (chromozómová aberácia) po metabolickej aktivácii. Dva medziprodukty z výrobného procesu, ktoré sú prítomné aj v lieku, majú mutagénne účinky v Amesovom teste. Jeden z týchto medziproduktov bol pozitívny aj v teste na myšacom lymfóme.

V štúdii 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 povrch 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 štúdii pre- a postnatálneho vývoja potkanov sa pri perorálnom podávaní v skupine dávky 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 povrch 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 vývojovej štúdii u juvenilných potkanov neboli zistené žiadne nové cieľové orgány (deň 10 až 70 postpartum) s ohľadom na už známe cieľové orgány u dospelých potkanov. V tejto štúdii bol pri dávkach 0,3- až 2-násobne vyšších, ako je priemerná expozícia u detí pri najvyššej odporúčanej dávke 340 mg/m^2 , zaznamenaný vplyv na rast, oneskorený vývin vaginálneho otvoru a separácie predkožky. Pri dávkach zhruba 2-násobne vyšších, ako je priemerná expozícia u detí pri najvyššej odporúčanej dávke 340 mg/m^2, bola okrem toho zaznamenaná u mláďat mortalita (približne v období odstavenia mláďat).

V štúdii 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 samíc pri ≥ 30 mg/kg/deň. Histopatologické vyšetrenie potomstva ukázalo 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, prištítne telieska, nadobličky a bezžľazová 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 AUC) pri 400 mg/deň alebo 800 mg/deň, a 0,4-násobok dennej expozície u detí (založenej na AUC) pri 340 mg/m^2/deň. Hladina bez pozorovaných účinkov (NOEL) bola 15 mg/kg/deň. Adenóm/karcinóm obličiek, papilóm močového mechúra a uretry, adenokarcinómy tenkého čreva, adenómy prištítnych teliesok, benígne a malígne nádory drene nadobličiek a papilómy/karcinómy bezžľazovej časti žalúdka sa zaznamenali pri 60 mg/kg/deň, čo predstavuje približne 1,7- alebo 1-násobok dennej expozície u ľudí (založenej na AUC) pri 400 mg/deň alebo 800 mg/deň a 1,2-násobok dennej expozície u detí (založenej na AUC) pri 340 mg/m^2/deň. Hladina bez pozorovaných účinkov (NOEL) bola 30 mg/kg/deň.

Mechanizmus a významnosť týchto nálezov v štúdii 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 príznakom insuficiencie srdca.

Liečivo imatinib predstavuje pre organizmy žijúce v sedimentoch environmentálne riziko.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:
celulóza, mikrokryštalická (E 460)
hydroxypropylcelulóza, nízko substituovaná (E 463)
povidón (E 1201)
krospovidón (typ A) (E 1202)
oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
stearát horečnatý (E 572)

Obal tablety:
hypromelóza (E 464)
makrogol 400
mastenec (E 553b)
červený oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PE/PVDC/hliníkové blistre.

Balenie obsahuje 10, 30, 50, 60 alebo 90 filmom obalených tabliet.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Hvězdova 1716/2b, 140 78 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

44/0028/13-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 30. januára 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 7. mája 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

07/2026