

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Imatinib Accord 100 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje imatinibum 100 mg (jako mesilát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Imatinib Accord 100 mg potahované tablety:

Hnědooranžové, kulaté, bikonvexní potahované tablety, s vyraženým „IM“ na jedné straně půlicí rýhy a „T1“ na druhé straně půlicí rýhy a hladké na druhé straně tablety.

Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Imatinib Accord je indikován k léčbě

- dospělých a pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom (bcr-abl) pozitivní (Ph+) chronickou myeloidní leukémií (CML), u kterých není transplantace kostní dřeně považována za léčbu první volby.
- dospělých a pediatrických pacientů s Ph+ CML v chronické fázi onemocnění, u kterých selhala léčba interferonem-alfa, nebo kteří jsou v akcelerované fázi onemocnění nebo v blastické krizi.
- dospělých a pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom pozitivní akutní lymfoblastickou leukémií (Ph+ ALL) doplněnou chemoterapií.
- dospělých pacientů s recidivující nebo refrakterní Ph+ ALL jako monoterapie.
- dospělých pacientů s myelodysplastickým/myeloproliferativním onemocněním (MDS/MPD) spojeným s přeskupením genu receptoru pro růstový faktor trombocytů (PDGFR).
- dospělých pacientů se syndromem pokročilé hypereozinofilie (HES) a/nebo chronickou eozinofilní leukémií (CEL) s přeskupením FIP1L1-PDGFR $\alpha$ .
- dospělých pacientů s inoperabilním dermatofibrosarkomem protuberans (DFSP) a dospělých pacientů s rekurentním a/nebo metastatickým DFSP, kteří nejsou způsobilí operace.

Účinek imatinibu na výsledek transplantace kostní dřeně nebyl stanoven.

U dospělých a dětských pacientů je účinnost imatinibu hodnocena podle stupně celkové hematologické a cytogenetické odpovědi a přežívání bez progresu onemocnění u CML, podle stupně hematologické a cytogenetické odpovědi u Ph+ ALL, MDS/MPD, podle stupně hematologické odpovědi u HES/CEL a podle stupně objektivní odpovědi u dospělých pacientů s inoperabilním a/nebo metastatickým DFSP. Zkušenosti s imatinibem u pacientů s MDS/MPD spojeným se změnou genu receptoru PDGFR jsou velmi omezené (viz bod 5.1). Kromě nově diagnostikované chronické fáze CML nejsou k dispozici žádné kontrolované studie, které by prokázaly klinický přínos nebo prodloužené přežití u těchto uvedených onemocnění.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu by měl zahájit lékař s odpovídajícími zkušenostmi v léčbě pacientů s hematologickými malignitami a maligními sarkomy.

### Dávkování u CML u dospělých pacientů

Doporučená dávka přípravku Imatinib Accord je pro dospělé pacienty v chronické fázi CML 400 mg/den. Chronická fáze CML je definována dosažením všech následujících kritérií: blasty v krvi a kostní dřeni < 15%, basofily v periferní krvi < 20%, trombocyty > 100 x 10<sup>9</sup> /l.

U dospělých pacientů s akcelerovanou fází je doporučena dávka přípravku Imatinib Accord 600 mg/den. Akcelerovaná fáze onemocnění je určena přítomností kteréhokoli z následujících projevů: blasty v krvi nebo kostní dřeni ≥ 15% ale < 30%, blasty a promyelocyty v krvi nebo kostní dřeni ≥ 30% (za předpokladu < 30% blastů), basofily v periferní krvi ≥ 20%, trombocyty < 100 x 10<sup>9</sup> /l bez vztahu k léčbě.

U dospělých pacientů v blastické krizi je **doporučená dávka** imatinibu 600 mg/den. Blastická krize je definována počtem blastů v krvi nebo kostní dřeni ≥ 30 % nebo extramedulárním postižením jiným než hepatosplenomegalii.

Trvání léčby: V klinických studiích pokračovala léčba imatinibem do progresse onemocnění. Efekt zastavení léčby po dosažení kompletní cytogenetické odpovědi nebyl zkoumán.

U pacientů v chronické fázi onemocnění je možno uvažovat o vzestupu dávky ze 400 mg na 600 mg nebo 800 mg, u pacientů s akcelerovanou fází onemocnění nebo v blastické krizi je možné zvýšit dávku ze 600 mg na maximum 800 mg (podáváno 2krát denně 400 mg), při absenci závažných nežádoucích účinků nebo závažné neutropenii či trombocytopenii nesouvisející s leukemií, za následujících okolností: při progresi onemocnění (kdykoliv); pokud nebylo ani po 23 měsících léčby dosaženo uspokojivé hematologické odpovědi; pokud nebylo po 12 měsících léčby dosaženo cytogenetické odpovědi; nebo při ztrátě předtím dosažené hematologické a/nebo cytogenetické odpovědi. Při zvyšování podávané dávky by měli být pacienti pečlivě sledováni pro možnost zvýšeného výskytu nežádoucích účinků při vyšších dávkách.

### Dávkování u CML u dětí

Dávkování pro děti by mělo být stanoveno podle tělesného povrchu (mg/m<sup>2</sup>). Dávka 340 mg/m<sup>2</sup> denně se doporučuje dětem s chronickou fází CML nebo v pokročilé fázi CML (nepřekročit celkovou dávku 800 mg). Lék může být podáván jednou denně nebo může být celková denní dávka rozdělena do dvou částí – jedna ráno a druhá večer. Doporučené dávkování je v současnosti založeno na malém počtu dětských pacientů (viz body 5.1 a 5.2). S léčbou dětí do 2 let věku nejsou zkušenosti.

U dětí je možno uvažovat o vzestupu dávky z 340 mg/m<sup>2</sup> denně na 570 mg/m<sup>2</sup> denně (nepřekročit celkovou dávku 800 mg) při absenci závažných nežádoucích účinků nebo závažné neutropenii či trombocytopenii nesouvisející s leukemií za následujících okolností: při progresi onemocnění (kdykoliv), pokud nebylo ani po 3 měsících léčby dosaženo uspokojivé hematologické odpovědi, pokud nebylo po 12 měsících léčby dosaženo cytogenetické odpovědi, nebo při ztrátě před tím dosažené hematologické a/nebo cytogenetické odpovědi. Při zvyšování podávané dávky by měli být pacienti pečlivě sledováni pro možnost zvýšeného výskytu nežádoucích účinků při vyšších dávkách.

### Dávkování u Ph+ ALL u dospělých pacientů

U dospělých pacientů s Ph+ ALL je doporučena dávka imatinib 600 mg/den. Hematologičtí odborníci pro léčbu tohoto onemocnění by měli terapii sledovat během všech fází péče.

Léčebný režim: Podle dosavadních údajů byla prokázána účinnost a bezpečnost imatinibu u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou Ph+ ALL, pokud se podával v dávce 600 mg/den v kombinaci s chemoterapií v indukční fázi, v konsolidační a udržovací fázi po chemoterapii (viz bod 5.1). Délka

lčby imatinibu se může lišit s vybraným léčebným programem, ale obecně delší expozice imatinibu přináší lepší výsledky.

Pro dospělé pacienty s recidivující nebo refrakterní Ph+ ALL je monoterapie imatinibem při dávce 600 mg/den bezpečná, účinná a může být podávána, dokud se neobjeví progresse onemocnění.

#### Dávkování u Ph+ ALL u dětí

Dávkování pro děti má být stanoveno podle tělesného povrchu ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). U dětí s Ph+ ALL se doporučuje dávka  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  denně (nepřekročit celkovou dávku 600 mg).

#### Dávkování u MDS/MPD

U dospělých pacientů s MDS/MPD je doporučená dávka přípravku Imatinib Accord 400 mg/den.

Trvání léčby: V jediné dosud provedené klinické studii pokračovala léčba imatinibem do progresse onemocnění (viz bod 5.1). V čase analýzy byl medián trvání léčby 47 měsíců (24 dnů – 60 měsíců).

#### Dávkování u HES/CEL

U dospělých pacientů s HES/CEL je doporučená dávka přípravku Imatinib Accord 100 mg/den.

Zvýšení dávky ze 100 mg na 400 mg lze zvažovat při absenci nežádoucích účinků léčiva, a jestliže je při hodnocení léčby prokázána nedostatečná odpověď na léčbu.

Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pro pacienta přínosná.

#### Dávkování u DFSP

U dospělých pacientů s DFSP je doporučená dávka imatinibu 800 mg/den.

#### Úprava dávkování pro nežádoucí účinky

##### *Nehematologické nežádoucí účinky*

Jestliže se při léčbě imatinibem vyskytnou závažné nehematologické nežádoucí účinky, musí být léčba do jejich zvládnutí přerušena. Potom může být léčba přiměřeně obnovena v závislosti na počáteční závažnosti příhody.

Při zvýšení hladiny bilirubinu  $> 3$ násobek stanoveného horního limitu normálu (IULN) nebo při zvýšení hladin jaterních transamináz  $> 5$ násobek IULN by měla být léčba imatinibem přerušena, dokud se hladiny bilirubinu nevrátí k  $< 1,5$ násobku IULN a hladiny transamináz k  $< 2,5$ násobku IULN. Léčba imatinibem potom může pokračovat nižšími denními dávkami. U dospělých by měla být dávka snížena ze 400 na 300 mg nebo ze 600 na 400 mg nebo z 800 mg na 600 mg a u dětí ze 340 na  $260 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{den}$ .

##### *Hematologické nežádoucí účinky*

Při závažné neutropenii nebo trombocytopenii se doporučuje snížení dávky nebo přerušování léčby tak, jak je uvedeno v následující tabulce.

Úprava dávkování při neutropenii nebo trombocytopenii:

HES/CEL (zahajovací dávka 100 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ a/nebo krevní destičky $< 50 \times 10^9/\text{l}$	1. Přerušete podávání přípravku Imatinib Accord, dokud není ANC $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ a krevní destičky $\geq 75 \times 10^9/\text{l}$ . 2. Obnovte léčbu přípravkem Imatinib Accord na úroveň předchozí dávky (tj. před vážnými nežádoucími účinky).
Chronická fáze CML, MDS/MPD (zahajovací dávka 400 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ a/nebo krevní destičky	1. Přerušete podávání přípravku Imatinib Accord, dokud není ANC $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ a

HES/CEL (dávka 400 mg)	$< 50 \times 10^9/l$	<p>krevní destičky <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Obnovte léčbu přípravkem Imatinib Accord na úroveň předchozí dávky (tj. před vážnými nežádoucími účinky).</li> <li>3. V případě opakování ANC <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> a/nebo krevních destiček <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>, opakujte bod 1 a léčbu přípravkem Imatinib Accord obnovte sníženou dávkou 300 mg.</li> </ol>
Chronická fáze CML u dětí (dávka $340 \text{ mg/m}^2$ )	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ a/nebo krevní destičky $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Přerušete podávání přípravkem Imatinib Accord, dokud není ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> a krevní destičky <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>2. Obnovte léčbu přípravkem Imatinib Accord na úroveň předchozí dávky (tj. před vážnými nežádoucími účinky).</li> <li>3. V případě opakování ANC <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> a/nebo krevních destiček <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>, opakujte bod 1 a léčbu přípravkem Imatinib Accord obnovte sníženou dávkou <math>260 \text{ mg/m}^2</math>.</li> </ol>
Akcelerovaná fáze CML a blastická krize a Ph+ ALL (počáteční dávka 600 mg)	<sup>a</sup> ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ a/nebo krevní destičky $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zjistěte, zda cytopenie souvisí s leukemií (aspirací kostní dřeně nebo biopsií).</li> <li>2. Pokud cytopenie nesouvisí s leukemií, snižte dávku přípravku Imatinib Accord na 400 mg.</li> <li>3. Pokud cytopenie přetrvává po 2 týdny, snižte dále dávku na 300 mg.</li> <li>4. Pokud cytopenie přetrvává po 4 týdny a stále nesouvisí s leukemií, přerušete podávání přípravku Imatinib Accord, dokud není ANC <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> a krevní destičky <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>, potom obnovte léčbu dávkou 300 mg.</li> </ol>
Akcelerovaná fáze CML a blastická krize u dětí (počáteční dávka $340 \text{ mg/m}^2$ )	<sup>a</sup> ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ a/nebo krevní destičky $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zjistěte, zda cytopenie souvisí s leukemií (aspirací kostní dřeně nebo biopsií).</li> <li>2. Pokud cytopenie nesouvisí s leukemií, snižte dávku přípravku Imatinib Accord na <math>260 \text{ mg/m}^2</math>.</li> <li>3. Pokud cytopenie přetrvává po 2 týdny, snižte dále dávku na <math>200 \text{ mg/m}^2</math>.</li> <li>4. Pokud cytopenie přetrvává po 4 týdny a stále nesouvisí s leukemií, přerušete podávání přípravku Imatinib Accord, dokud není ANC <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> a krevní destičky <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>, potom obnovte léčbu dávkou <math>200 \text{ mg/m}^2</math>.</li> </ol>

DFSP (při dávce 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l a/nebo krevní destičky < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Přerušete podávání přípravku Imatinib Accord, dokud není ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l a krevní destičky ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Obnovte léčbu přípravkem Imatinib Accord v dávce 600 mg.</li> <li>3. V případě opakování ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l a/nebo krevních destiček &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, opakujte bod 1 a léčbu přípravkem Imatinib Accord obnovte se sníženou dávkou 400 mg.</li> </ol>
ANC = absolutní počet neutrofilů <sup>a</sup> výskyt nejméně po 1 měsíci léčby		

### Zvláštní populace

*Jaterní nedostatečnost:* Imatinib je metabolizován především játry. Pacientům s mírnou, středně těžkou nebo těžkou dysfunkcí jater by měla být podávána minimální doporučená dávka 400 mg denně. Dávka může být snížena, pokud není tolerována (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Klasifikace dysfunkce jater:

Dysfunkce jater	Vyšetření jaterních funkcí
Mírná	Celkový bilirubin: = 1,5 ULN AST: > ULN (může být normální nebo < ULN, pokud celkový bilirubin je > ULN)
Středně těžká	Celkový bilirubin: > 1,5–3,0 ULN AST: jakákoliv
Těžká	Celkový bilirubin: > 3–10 ULN AST: jakákoliv

ULN = horní hranice normy  
AST = aspartátaminotransferáza

*Ledvinná nedostatečnost:* U pacientů s dysfunkcí ledvin nebo u dialyzovaných pacientů má být použita počáteční minimální dávka 400 mg denně. U těchto pacientů se však doporučuje opatrnost. Pokud dávka není tolerována, může být snížena. Pokud je tolerována, může být v případě nedostatečné účinnosti zvýšena (viz bod 4.4 a 5.2).

*Starší lidé:* U starších lidí nebyla farmakokinetika imatinibu cíleně studována. V klinických studiích, které zahrnovaly 20 % pacientů ve věku 65 let a starších, nebyly u dospělých pacientů pozorovány významné rozdíly ve farmakokinetice v závislosti na věku. U starších lidí není nutné doporučovat zvláštní dávkování.

*Použití u dětí:* Nejsou žádné zkušenosti s podáváním u dětí s CML mladších než 2 roky a u dětí s Ph+ ALL mladších než 1 rok (viz bod 5.1). Zkušenosti u dětí s MDS/MPD, DFSP a HES/CEL jsou velmi omezené.

Bezpečnost a účinnost imatinibu u dětí mladších než 18 let s MDS/MPD, DFSP a HES/CEL nebyla v klinických studiích stanovena. V současnosti dostupné publikované údaje jsou shrnuty v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

### Způsob podání

Předepsaná dávka by měla být podávána perorálně s jídlem a zapíjena velkou sklenicí vody, aby se minimalizovalo riziko gastrointestinálního podráždění. Dávky 400 mg nebo 600 mg by měly být podávány jednou denně, zatímco dávka 800 mg by měla být podávána rozděleně na 400 mg dvakrát

denně ráno a večer.

Pro pacienty, kteří nemohou polykat celé potahované tablety, je možné rozpustit tablety ve sklenici minerální vody nebo v jablečném džusu. Požadovaný počet tablet by měl být umístěn do odpovídajícího množství nápoje (přibližně 50 ml na 100mg tablety a 200 ml na 400mg tablety) a zamíchán lžičkou. Suspenze má být podána ihned po úplném rozpuštění tablet(y).

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud je imatinib podáván společně s jinými léčivými přípravky, je možné očekávat lékové interakce. Při užívání imatinibu s inhibitory proteáz, azolovými antimykotiky, některými makrolidy (viz bod 4.5), substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým rozpětím (např. cyklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfanadin, bortezomib, docetaxel, chinidin) nebo warfarinem a jinými deriváty kumarinu je nutné dbát opatrnosti (viz bod 4.5).

Souběžné užívání imatinibu a léčivých přípravků, které indukují CYP3A4 (např. dexamethason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital nebo *Hypericum perforatum*, také známé jako třezalka tečkovaná) mohou významně snižovat hladinu imatinibu a potenciálně zvyšovat riziko selhání léčby. Proto by se mělo zabránit souběžnému užívání silných induktorů CYP3A4 a imatinibu (viz bod 4.5).

#### Hypotyreóza

Během léčby imatinibem byly hlášeny klinické případy hypotyreózy u pacientů, kterým byla provedena tyreoidektomie a kteří byli substitučně léčeni levothyroxinem (viz bod 4.5). U těchto pacientů je třeba důkladně kontrolovat hladiny tyreotropního hormonu (TSH).

#### Hepatotoxicita

Imatinib je metabolizován převážně játry a pouze 13 % je vylučováno ledvinami. U pacientů s dysfunkcí jater (mírnou, středně závažnou nebo závažnou) by měl být pečlivě sledován počet krevních elementů v periferní krvi a jaterní enzymy (viz body 4.2, 4.8 a 5.2). Je nutné si uvědomit, že pacienti s GIST mohou mít jaterní metastázy, které mohou vést ke zhoršení jaterních funkcí.

Při léčbě imatinibem byly pozorovány případy jaterního poškození včetně jaterního selhání a jaterní nekrózy. Pokud bylo podávání imatinibu kombinováno s vysokodávkovými chemoterapeutickými režimy, byl zjištěn nárůst závažných jaterních reakcí. Jaterní funkce by měly být pečlivě monitorovány, jestliže se imatinib kombinuje s chemoterapeutickými režimy, o kterých je také známo, že bývají spojeny s poruchou jaterních funkcí (viz bod 4.5 a 4.8).

#### Retence tekutin

Výskyt závažné retence tekutin (pleurální výpotek, edém, plicní edém, ascites, povrchový edém) byl hlášen přibližně u 2,5 % nově diagnostikovaných pacientů s CML užívajících imatinib. Proto se velice doporučuje pravidelné vážení pacientů. Neočekávaný, rychlý nárůst tělesné hmotnosti by měl být pečlivě vyšetřen, a pokud je to nezbytné, měla by být zavedena příslušná podpůrná a léčebná opatření. V klinických studiích byl zvýšený výskyt těchto příhod u starších lidí a u pacientů se srdečním onemocněním v anamnéze. Proto je nutné pacientům se srdeční dysfunkcí věnovat zvýšenou pozornost.

#### Pacienti se srdečním onemocněním

Pacienti se srdečním onemocněním, s rizikovými faktory vzniku srdečního selhání nebo renálním selháním v anamnéze by měli být pečlivě sledováni, a každý pacient s příznaky nebo projevy shodnými s příznaky srdečního nebo renálního selhání by mělo být vyšetřen a léčen.

U pacientů s hypereosinofilním syndromem (HES) s okultní infiltrací HES buněk do myokardu byly ojedinělé případy kardiogenního šoku či dysfunkce levé komory spojeny s degranulací HES buněk po zahájení léčby imatinibem. Dle hlášení byl stav reverzibilní při podávání systémových kortikosteroidů, zavedení opatření k podpoře cirkulace a dočasnému vysazení imatinibu. Protože byly hlášeny méně časté kardiální nežádoucí účinky při podávání imatinibu, mělo by být před zahájením léčby pečlivě zváženo stanovení prospěchu/rizika léčby imatinibem u pacientů s HES/CEL.

Myelodysplastické/myeloproliferativní onemocnění se změnou genu receptoru PDGFR by mohlo být spojeno s vysokými hladinami eosinofilů. Proto by se mělo před podáním imatinibu pacientům s HES/CEL a pacientům s MDS/MPD spojeným s vysokými hladinami eosinofilů zvážit vyšetření odborníkem kardiologem, provedení echokardiogramu a stanovení troponinu v séru. Pokud je výsledek kteréhokoli vyšetření abnormální, mělo by být zváženo vyšetření odborníkem kardiologem a profylaktické podávání systémových kortikosteroidů (1-2 mg/kg) po dobu jednoho až dvou týdnů souběžně se zahájením léčby imatinibem.

#### Gastrointestinální krvácení

Ve studiích u pacientů s inoperabilním a/nebo metastatickým GIST bylo hlášeno jak gastrointestinální, tak i intratumorózní krvácení (viz bod 4.8). Na základě dostupných údajů nebyly identifikovány žádné predispoziční faktory (např. velikost nádoru, lokalizace nádoru, poruchy koagulace), které by zařadily pacienty s GIST do skupiny s vyšším rizikem kteréhokoli typu krvácení. Protože je zvýšená vaskularizace a sklon ke krvácivosti součástí povahy a klinického průběhu GIST, měl by být u všech pacientů použit standardní postup pro monitorování a zvládnutí krvácení.

V postmarketingovém období byla u pacientů s CML, ALL a jinými onemocněními hlášena také gastrická antrální vaskulární ektázie (GAVE), vzácný typ gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.8). V případě potřeby může být léčba přípravkem Imatinib Accord ukončena.

#### Syndrom nádorového rozpadu

Před započítím léčby imatinibem je doporučena úprava klinicky významné dehydratace a léčba vysokých hladin kyseliny močové z důvodu možného výskytu syndromu nádorového rozpadu (TLS) (viz bod 4.8).

#### Reaktivace hepatitidy B

U pacientů, kteří jsou chronickými nosiči hepatitidy B, dochází k reaktivaci po zahájení léčby inhibitory tyrosinkinázy bcr-abl. Některé případy vyústily v akutní selhání jater nebo ve fulminantní hepatitidu vedoucí k transplantaci jater nebo došlo k úmrtí pacienta.

Před zahájením léčby přípravkem Imatinib Accord mají být pacienti vyšetřeni na infekci HBV. Před zahájením léčby u pacientů s pozitivní sérologií hepatitidy B (včetně těch s aktivním onemocněním) a u pacientů, u kterých v průběhu léčby vyjde pozitivní test infekce HBV, je třeba se obrátit na odborníky na onemocnění jater a léčbu hepatitidy B. Nosiči HBV, kteří potřebují léčbu přípravkem Imatinib Accord, mají být po celou dobu léčby a několik měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni s ohledem na možný výskyt známek a příznaků aktivní infekce HBV (viz bod 4.8).

#### Laboratorní testy

Během léčby imatinibem musí být pravidelně vyšetřován kompletní krevní obraz. Léčba imatinibem u pacientů s CML byla doprovázena výskytem neutropenie nebo trombocytopenie. Avšak výskyt těchto cytopenií pravděpodobně souvisí se stádiem léčeného onemocnění a byl častější u pacientů s akcelerovanou fází CML nebo v blastické krizi než u pacientů s chronickou fází CML. Léčba imatinibem může být přerušena nebo dávky mohou být sníženy, jak je doporučeno viz bod 4.2.

U pacientů užívajících imatinib by měly být pravidelně monitorovány jaterní funkce (transaminázy, bilirubin, alkalická fosfatáza).



U pacientů s poruchou renálních funkcí je expozice imatinibem v plazmě patrně vyšší, než u pacientů s normální funkcí ledvin, pravděpodobně v důsledku zvýšené hladiny alfa-acid glycoproteinu (AGP) a vazby imatinibu na proteiny u těchto pacientů. Pacientům s renální nedostatečností by se měla podávat minimální zahajovací dávka. Pacienti se závažnou renální nedostatečností by měli být léčeni s opatrností. Pokud není dávka imatinibu tolerována, může být snížena (viz body 4.2 a 5.2).

Dlouhodobá léčba imatinibem může být spojená s klinicky významným omezením renálních funkcí. Proto mají být renální funkce před zahájením léčby imatinibem vyhodnoceny a během léčby pečlivě sledovány, pozornost má být věnována pacientům, u nichž se projevují rizikové faktory pro renální dysfunkci. Pokud je zjištěna renální dysfunkce, musí být předepsána vhodná opatření a léčba, která je v souladu se standardními léčebnými doporučeními.

#### Pediatrická populace

U dětí a jedinců v prepubertálním věku (preadolescentů) užívajících imatinib byly hlášeny případy retardace růstu. Dlouhodobé účinky prodloužené léčby imatinibem na růst dětí nejsou známy. Proto je doporučeno pečlivé sledování růstu dětí léčených imatinibem (viz bod 4.8).

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Léčivé látky, které mohou zvyšovat koncentraci imatinibu v plazmě:

Látky, které inhibují aktivitu izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 (např. inhibitory proteáz jako je indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sachinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azolová antimykotika zahrnující ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol; některé makrolidy jako je erythromycin, klarithromycin a telithromycin) by mohly snižovat metabolismus a zvyšovat koncentraci imatinibu. Při souběžné jednotlivé dávce ketokonazolu (inhibitoru CYP3A4) zdravým jedincům bylo pozorováno významné zvýšení účinku imatinibu (průměrná  $C_{max}$  imatinibu vzrostla o 26 % a AUC o 40 %). Při podávání imatinibu s inhibitory skupiny CYP3A4 je nutná opatrnost.

#### Léčivé látky, které mohou snižovat koncentraci imatinibu v plazmě:

Látky, které indukují aktivitu CYP3A4 (např. dexamethason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenytoin, primidon nebo *Hypericum perforatum*, známé také jako třezalka tečkovaná) mohou významně snižovat působení imatinibu a potenciálně zvyšovat riziko selhání léčby. Předchozí léčba opakovaným podáním rifampicinu 600 mg následovaná jednorázovou dávkou 400 mg imatinibu měla za následek snížení  $C_{max}$  nejméně o 54 % a AUC<sub>(0-∞)</sub> o 74 % ve srovnání s hodnotami bez předchozí léčby rifampicinem. Podobné výsledky byly pozorovány u pacientů s maligními gliomy, kteří byli léčeni imatinibem a užívali antiepileptické léky (EIAEDs) jako např. karbamazepin, oxkarbazepin a fenytoin, které indukovaly příslušné jaterní enzymy. Došlo ke snížení AUC imatinibu v plazmě o 73 % oproti pacientům, kteří neužívali EIAEDs. Mělo by se zabránit souběžnému užívání rifampicinu nebo jiných silných induktorů CYP3A4 a imatinibu.

#### Léčivé látky, jejichž koncentrace v plazmě by mohla být ovlivněna imatinibem

Imatinib zvyšuje průměrnou  $C_{max}$  simvastatinu 2krát a AUC simvastatinu (CYP3A4 substrát) 3,5krát, což znamená, že je CYP3A4 inhibován imatinibem. Při podávání imatinibu se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým oknem se proto doporučuje opatrnost (např. cyklosporin, pimoqid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel a chinidin). Imatinib může zvyšovat plazmatickou koncentraci jiných léků metabolizovaných CYP3A4 (např. triazolo-benzodiazepinů, dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů, některých inhibitorů HMG-CoA reduktázy, tj. statinů atd.).

Vzhledem ke známému zvýšenému riziku krvácení spojenému s užíváním imatinibu (např. hemoragie) by měli pacienti vyžadující antikoagulační léčbu místo kumarinových derivátů, jako je warfarin, dostávat nízkomolekulární nebo standardní heparin.

*In vitro* imatinib inhibuje aktivitu izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450 v koncentraci podobné té, která ovlivňuje aktivitu CYP3A4. Imatinib v dávce 400 mg dvakrát denně působil inhibičně na

metabolismus metoprololu zprostředkovaný CYP2D6; došlo ke zvýšení  $C_{max}$  a AUC metoprololu o přibližně 23 % (90% CI [1,16-1,30]). Zdá se, že při souběžném podávání imatinibu se substráty CYP2D6 není nutno upravovat dávkování, doporučuje se však věnovat zvýšenou pozornost substrátům CYP2D6 s úzkým terapeutickým oknem, jako je např. metoprolol. U pacientů léčených metoprololem je nutno zvážit klinické monitorování.

*In vitro* imatinib inhibuje O-glukuronidaci paracetamolu s  $K_i$  hodnotou 58,5 mikromol/l. Tato inhibice nebyla zjištěna po podání imatinibu 400 mg a paracetamolu 1000 mg *in vivo*. Vyšší dávky imatinibu a paracetamolu nebyly studovány.

Obezřetnost by proto měla být uplatněna při souběžném užívání vyšších dávek imatinibu a paracetamolu.

U pacientů s tyreoidektomií léčených levothyroxinem, může být plazmatická expozice levothyroxinu snížena, pokud se podává spolu s imatinibem (viz bod 4.4). Proto se doporučuje opatrnost. Nicméně mechanismus pozorované interakce v současnosti není znám.

U pacientů s Ph+ ALL existují klinické zkušenosti souběžného podávání imatinibu a chemoterapie (viz bod 5.1), avšak lékové interakce mezi imatinibem a chemoterapeutickými režimy nejsou dobře známy. Nežádoucí účinky imatinibu jako jaterní toxicita, myelosuprese a další se mohou zvyšovat, podle hlášení souběžné užívání s L-asparaginázou by mohlo být spojeno se zvýšením jaterní toxicity (viz bod 4.8). Proto je třeba zvláštní opatrnosti, pokud se imatinib užívá v kombinaci.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku

Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno užívání účinné antikoncepce během léčby.

##### Těhotenství

K dispozici jsou omezené údaje o podávání imatinibu těhotným ženám. Po uvedení přípravku na trh byly u žen užívajících imatinib hlášeny případy spontánních potratů a vrozených vad u narozených dětí. Studie na zvířatech však prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro plod není známo. Imatinib lze v těhotenství použít pouze pokud je to nezbytně nutné. Pokud je během těhotenství užíván, pacientka musí být informována o možném riziku pro plod.

##### Kojení

O vylučování imatinibu do mateřského mléka jsou jen omezené informace. Studie na dvou kojících ženách ukázaly, že jak imatinib, tak jeho aktivní metabolit může být vylučován do mateřského mléka. Koeficient mléko/plazma imatinibu a jeho metabolitu zkoumaný u jedné pacientky byl stanoven 0,5 pro imatinib a 0,9 pro jeho metabolit, což nasvědčuje zvýšenému vylučování metabolitu do mléka. Zvážíme-li kombinovanou koncentraci imatinibu a jeho metabolitu a maximální denní příjem mléka kojenci, byla by očekávaná celková expozice nízká (přibližně 10 % terapeutické dávky). Nicméně, jelikož účinky expozice nízké dávce imatinibu u kojenců nejsou známy, neměly by ženy užívající imatinib kojit.

##### Fertilita

Fertilita u samců a samic potkanů nebyla v neklinických studiích ovlivněna (viz bod 5.3). Studie u pacientů užívajících Imatinib Accord zabývající se jeho účinky na fertilitu a spermatogenezi nebyly provedeny. Pacienti, kteří se obávají o svou fertilitu během léčby přípravkem Imatinib Accord, by se měli poradit se svým lékařem.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Pacienti by měli být upozorněni, že se u nich mohou během léčby imatinibem vyskytnout nežádoucí účinky, jako jsou závratě, neostré vidění nebo ospalost. Proto se při řízení nebo obsluze strojů

doporučuje zvýšená opatrnost.

#### 4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

U pacientů s pokročilým stadiem malignit se může vyskytovat řada různorodých zdravotních potíží vyvolaných základním onemocněním, jeho progresí nebo množstvím souběžně užívaných léčivých přípravků, což ztěžuje stanovení příčinné souvislosti výskytu nežádoucích účinků.

Během klinického hodnocení léku u CML musela být z důvodu nežádoucích účinků, které byly v příčinné souvislosti s podáváním léku, léčba přerušena pouze u 2,4 % nově diagnostikovaných pacientů, u 4 % pacientů v pozdní chronické fázi po selhání léčby interferonem, u 4 % pacientů v akcelerované fázi po selhání léčby interferonem a u 5 % pacientů v blastické krizi po selhání léčby interferonem. U pacientů s GIST bylo podávání hodnoceného léku přerušeno pro nežádoucí účinky související s lékem u 4 % pacientů.

Nežádoucí účinky byly ve všech indikacích podobné, s výjimkou dvou reakcí. U pacientů s CML byla častěji pozorována myelosuprese než u pacientů s GIST, pravděpodobně způsobené základním onemocněním. Ve studii u pacientů s inoperabilním a/nebo metastatickým GIST se u 7 (5 %) pacientů vyskytl CTC stupeň 3/4 GI krvácení (3 pacienti), krvácení do nádoru (3 pacienti) nebo obojí (1 pacient). Lokalizace GI nádorů může být zdrojem krvácení do zažívacího traktu (viz bod 4.4). Krvácení do zažívacího traktu nebo z nádoru může být někdy velmi vážné, v některých případech až fatální. Nejčastěji hlášené ( $\geq 10$  %) nežádoucí účinky vyvolané lékem v obou souborech byly mírná nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha, únava, svalové bolesti, svalové křeče a vyrážka. Povrchové otoky byly společným nálezem ve všech studiích a byly popisovány hlavně jako otoky kolem očí nebo otoky dolních končetin. Tyto otoky však byly jen vzácně závažné a bylo možné je zvládnout diuretiky, jinou podpůrnou léčbou nebo snížením dávky imatinibu.

Pokud se imatinib kombinoval s vysokou dávkou chemoterapie u pacientů s Ph+ ALL, byla pozorována přechodná jaterní toxicita ve formě zvýšení transamináz a hyperbilirubinémie. Při použití omezených údajů z bezpečnostních databází se dosud hlášené nežádoucí účinky u dětí shodují se známým bezpečnostním profilem u dospělých pacientů s Ph+ ALL. Databáze týkající se bezpečnosti u dětí s Ph+ ALL je velmi omezená, protože nebyly zjištěné nové bezpečnostní události.

Různorodé nežádoucí účinky, jako je pleurální výpotek, ascites, plicní edém a rychlý přírůstek tělesné hmotnosti s nebo bez superficiálních otoků, je možné souhrnně popsat jako „retence tekutin“. Tyto nežádoucí účinky je možné obvykle zvládnout dočasným vysazením imatinibu a diuretiky a jinou vhodnou podpůrnou léčbou. Avšak některé z těchto reakcí mohou být velmi závažné nebo život ohrožující a několik pacientů s blastickou krizí zemřelo s komplexním klinickým nálezem zahrnujícím pleurální výpotek, městnavé srdeční selhání a selhání ledvin. V klinických studiích nebyly u dětí pozorovány specificky odlišné nežádoucí účinky.

##### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které se vyskytly častěji než v ojedinělých případech, jsou uvedeny níže podle orgánové klasifikace a frekvence výskytu. Kategorie frekvencí výskytu jsou definovány podle následujících pravidel jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle četnosti od nejčastějších.

Nežádoucí účinky a četnost jejich výskytu jsou uvedené v Tabulce 1.

**Tabulka 1 Přehled nežádoucích účinků v tabulce**

<b>Infekce a infestace</b>	
<i>Méně časté:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngitida, pneumonie <sup>1</sup> , sinusitida, celulitida, infekce horních cest dýchacích, chřipka, infekce močových cest, gastroenteritida, sepse
<i>Vzácné:</i>	Plísňové infekce
<i>Není známo:</i>	Reaktivace hepatitidy B*
<b>Novotvary benigní, maligní, a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>	
<i>Vzácné:</i>	Syndrom nádorového rozpadu
<i>Není známo:</i>	Krvácení do tumoru/nekróza tumoru*
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
<i>Není známo:</i>	Anafylaktický šok*
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
<i>Velmi časté:</i>	Neutropenie, trombocytopenie, anemie
<i>Časté:</i>	Pancytopenie, febrilní neutropenie
<i>Méně časté:</i>	Trombocytémie, lymfopenie, útlum kostní dřeně, eozinofilie, lymfadenopatie
<i>Vzácné:</i>	Hemolytická anemie
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
<i>Časté:</i>	Anorexie
<i>Méně časté:</i>	Hypokalemie, zvýšená chuť k jídlu, hypofosfatemie, snížená chuť k jídlu, dehydratace, dna, hyperurikémie, hyperkalcémie, hyperglykémie, hyponatremie
<i>Vzácné:</i>	Hyperkalemie, hypomagnezémie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
<i>Časté:</i>	Nespavost
<i>Méně časté:</i>	Deprese, snížení libida, úzkost
<i>Vzácné:</i>	Stav zmatenosti
<b>Poruchy nervového systému</b>	
<i>Velmi časté:</i>	Bolesti hlavy <sup>2</sup>
<i>Časté:</i>	Závratě, parestezie, porucha chutě, hypestezie
<i>Méně časté:</i>	Migréna, somnolence, synkopa, periferní neuropatie, zhoršení paměti, ischias, syndrom neklidných nohou, třes, mozkové krvácení
<i>Vzácné:</i>	Zvýšený intrakraniální tlak, křeče, optická neuritida
<i>Není známo:</i>	Cerebrální edém*
<b>Poruchy oka</b>	
<i>Časté:</i>	Otok očních víček, zvýšené slzení, krvácení do spojivky, konjunktivitida, syndrom suchého oka, rozmazané vidění
<i>Méně časté:</i>	Podráždění očí, bolesti očí, edém očnice, krvácení do bělimy, krvácení do sítnice, blefaritida, makulární edém
<i>Není známo:</i>	Krvácení do sklivce*
<i>Vzácné:</i>	Katarakta, glaukom, papilloedém
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
<i>Méně časté:</i>	Vertigo, tinitus, ztráta sluchu
<b>Srdeční poruchy</b>	
<i>Méně časté:</i>	Palpitace, tachykardie, městnavé srdeční selhání <sup>3</sup> , plicní edém
<i>Vzácné:</i>	Arytmie, atriální fibrilace, srdeční zástava, infarkt myokardu, angina pectoris, perikardiální výpotek
<i>Není známo:</i>	Perikarditida*, srdeční tamponáda*
<b>Cévní poruchy<sup>4</sup></b>	
<i>Časté:</i>	Zrudnutí, krvácení
<i>Méně časté:</i>	Hypertenze, hematom, subdurální hematom, periferní chlad, hypotenze,

	Raynaudův fenomén
<i>Není známo:</i>	Trombóza/embolie*
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
<i>Časté:</i>	Dušnost, krvácení z nosu, kašel
<i>Méně časté:</i>	Pleurální výpotek <sup>5</sup> , bolesti hrtnu/hltanu, faryngitida
<i>Vzácné:</i>	Bolest pohrudnice, plicní fibróza, plicní hypertenze, krvácení do plic
<i>Není známo:</i>	Akutní respirační selhání <sup>10*</sup> , intersticiální plicní onemocnění*
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
<i>Velmi časté:</i>	Nauzea, průjem, zvracení, dyspepsie, bolesti břicha <sup>6</sup>
<i>Časté:</i>	Nadýmání, vzednutí břicha, gastro-ezofageální reflux, zácpa, sucho v ústech, gastritida
<i>Méně časté:</i>	Stomatitida, ulcerace v ústech, gastrointestinální krvácení <sup>7</sup> , říhání, meléna, ezofagitida, ascites, žaludeční ulcerace, hematemeze, cheilitida, dysfagie, pankreatitida
<i>Vzácné:</i>	Kolitida, ileus, zánětlivé střevní onemocnění
<i>Není známo:</i>	Ileus/neprůchodnost střev*, gastrointestinální perforace*, divertikulitida*, gastrická antrální vaskulární ektázie (GAVE)*
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
<i>Časté:</i>	Zvýšení jaterních enzymů
<i>Méně časté:</i>	Hyperbilirubinemie, hepatitida, žloutenka
<i>Vzácné:</i>	Jaterní selhání <sup>8</sup> , jaterní nekróza
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
<i>Velmi časté:</i>	Periorbitální edém, dermatitida/ekzém/vyrážka
<i>Časté:</i>	Pruritus, otok obličeje, suchá pleť, erytém, alopecie, noční pocení, reakce fotosensitivity
<i>Méně časté:</i>	Pustulózní vyrážka, zhmožděniny, zvýšené pocení, urtikarie, ekchymóza, zvýšená tendence k tvorbě podlitin, hypotrichóza, hypopigmentace kůže, exfoliativní dermatitida, lámání nehtů, folikulitida, petechie, lupénka, purpura, hyperpigmentace kůže, výsev puchýřků
<i>Vzácné:</i>	Akutní febrilní neutrofilní dermatóza (Sweetův syndrom), ztráta barvy nehtů, angioneurotický edém, puchýřkovitá vyrážka, multifonní erytém, leukocytoklastická vaskulitida, Stevens-Johnsonův syndrom, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)
<i>Není známo:</i>	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie*, lichenoidní keratóza*, lichen planus*, toxická epidermální nekrolýza*, poléková vyrážka s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)*
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
<i>Velmi časté:</i>	Svalové křeče a záchvaty křečí, muskuloskeletární bolesti včetně myalgie, artralgie, bolesti kostí <sup>9</sup>
<i>Časté:</i>	Otoky kloubů
<i>Méně časté:</i>	Kloubní a svalová ztuhlost
<i>Vzácné:</i>	Svalová slabost, artritida, rabdomyolýza/myopatie
<i>Není známo:</i>	Avaskulární nekróza/nekróza proximálního konce femuru*, retardace růstu u dětí*
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
<i>Méně časté:</i>	Bolesti ledvin, hematurie, akutní selhání ledvin, zvýšená frekvence močení
<i>Není známo:</i>	Chronické selhání ledvin
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
<i>Méně časté:</i>	Gynekomastie, erektilní dysfunkce, menoragie, nepravidelná menstruace, poruchy sexuální funkce, bolesti bradavek, zvětšení prsou, edém skrota
<i>Vzácné:</i>	Hemoragické žluté tělísko/hemoragické cysty na vaječnicích
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	

<i>Velmi časté:</i>	Zadržování tekutin a edém, únava
<i>Časté:</i>	Slabost, pyrexie, anasarka, zimnice, ztuhlost
<i>Méně časté:</i>	Bolest na hrudi, malátnost
<b>Vyšetření</b>	
<i>Velmi časté:</i>	Zvýšení tělesné hmotnosti
<i>Časté:</i>	Snížení tělesné hmotnosti
<i>Méně časté:</i>	Zvýšení koncentrace kreatininu v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi
<i>Vzácné:</i>	Zvýšení amylázy v krvi

\* Tyto typy reakcí byly hlášeny po uvedení přípravku Imatinib Accord na trhu. Jsou zde zahrnuta spontánní hlášení nežádoucích účinků a také závažné nežádoucí účinky z pokračujících studií, programů rozšířeného přístupu k léčivému přípravku, studií klinické farmakologie a výzkumných studií v dosud neschválených indikacích. Protože tyto reakce jsou hlášeny z populace neurčitého rozsahu, není vždy možné spolehlivě odhadnout jejich četnost výskytu nebo stanovit kauzální vztah vůči expozici imatinibem.

- 1 Pneumonie byla nejčastěji hlášena u pacientů s transformovanou CML a u pacientů s GIST.
- 2 Bolesti hlavy byly nejčastější u pacientů s GIST.
- 3 Na podkladě hodnocení pacientoroků byly srdeční příhody včetně městnavého srdečního selhání pozorovány častěji u pacientů s transformovanou CML než u pacientů s chronickou CML.
- 4 Zrudnutí bylo nejčastější u pacientů s GIST a krvácení (hematomy, hemoragie) bylo nejčastější u pacientů s GIST a s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC).
- 5 Pleurální výpotek byl častěji hlášen u pacientů s GIST a u pacientů s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC) než u pacientů s chronickou CML.
- 6+7 Bolesti břicha a gastrointestinální krvácení byly nejčastěji pozorovány u pacientů s GIST.
- 8 Bylo hlášeno několik fatálních případů jaterního selhání a jaterních nekróz.
- 9 Muskuloskeletární bolesti a související příhody byly častěji pozorovány u pacientů s CML než u pacientů s GIST.
- 10 Fatální případy byly hlášeny u pacientů s pokročilým onemocněním, závažnými infekcemi, závažnou neutropenií a jinými závažnými konkomitantními stavy.

### Změny hodnot laboratorních vyšetření

#### *Hematologie*

U CML byly cytopenie, zvláště neutropenie a trombocytopenie, shodným nálezem ve všech studiích, s náznakem vyššího výskytu při vysokých dávkách  $\geq 750$  mg (fáze I studie). Výskyt cytopenií byl však jasně závislý na stádiu onemocnění. Frekvence výskytu stupně 3 nebo 4 neutropenií (ANC  $< 1,0 \times 10^9/l$ ) a trombocytopenií (počet destiček  $< 50 \times 10^9/l$ ) byly 4x a 6x častější v blastické krizi a akcelerované fázi onemocnění (59 – 64 % pro neutropenii a 44 – 63 % pro trombocytopenii) ve srovnání s nově diagnostikovanými pacienty s chronickou fází CML (16,7 % neutropenií a 8,9 % trombocytopenií). U nově diagnostikovaných pacientů s chronickou fází CML byl stupeň 4 neutropenie (ANC  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) pozorován u 3,6 % a trombocytopenie (počet destiček  $< 10 \times 10^9/l$ ) u  $< 1$  % pacientů. Medián trvání neutropenické a trombocytopenické příhody byl obvykle v rozmezí od 2 do 3 týdnů a od 3 do 4 týdnů. Tyto příhody je možné obvykle zvládnout buď snížením dávky nebo přerušením léčby imatinibem, ale ve vzácných případech mohou vést k trvalému přerušení léčby. U dětských pacientů s CML byla nejčastějším pozorovaným hematologickým nežádoucím účinkem cytopenie stupně 3 nebo 4, která zahrnovala neutropenii, trombocytopenii a anemii. Většinou se objevily během prvních několika měsíců léčby.

Ve studii u pacientů s inoperabilním a/nebo metastatickým GIST byl popsán stupeň 3 anemie u 5,4 % a stupeň 4 u 0,7 % pacientů, které mohly souviset, alespoň u některých pacientů, s gastrointestinálním krvácením nebo krvácením do nádoru. Stupeň 3 neutropenie byl pozorován u 7,5 % pacientů a stupeň 4 u 2,7 % pacientů a stupeň 3 trombocytopenie byl u 0,7 % pacientů. U žádného pacienta se nevyvinul stupeň 4 trombocytopenie. Snížení počtu bílých krvinek (WBC) a neutrofilů se objevilo hlavně během prvních šesti týdnů léčby, potom zůstávaly hodnoty relativně stabilní.

### *Biochemie*

Závažné zvýšení hodnot transamináz (< 5 %) nebo bilirubinu (< 1 %) bylo pozorováno u pacientů s CML a obvykle je bylo možné zvládnout snížením dávky nebo přerušением léčby (medián trvání těchto příhod byl přibližně jeden týden). Léčba byla z důvodů abnormálních laboratorních hodnot jaterních testů trvale přerušena u méně než 1 % pacientů s CML. U pacientů s GIST (studie B2222), bylo pozorováno zvýšení ALT (alaninaminotransferáza) stupně 3 nebo 4 u 6,8 % a zvýšení AST (aspartátaminotransferáza) stupně 3 nebo 4 u 4,8 %. Zvýšení bilirubinu bylo méně než 3 %.

Byly to případy cytolytické a cholestatické hepatitidy a jaterního selhání; některé z nich byly fatální, včetně jednoho pacienta užívajícího vysoké dávky paracetamolu.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Reaktivace hepatitidy B

V souvislosti s tyrosinkinázou bcr-abl byla zaznamenána reaktivace hepatitidy B. Některé případy vyústily v akutní selhání jater nebo ve fulminantní hepatitidu vedoucí k transplantaci jater nebo došlo k úmrtí pacienta (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

## **4.9 Předávkování**

Zkušenosti s dávkami vyššími než doporučená terapeutická dávka jsou omezené. Jednotlivé případy předávkování imatinibem byly hlášeny spontánně a v literatuře. V případě předávkování by měl být pacient pozorován a odpovídajícím způsobem léčen podpurnou léčbou. Obecně byl v těchto případech hlášen výsledek „zlepšený“ nebo „vyléčený“. Následující příhody byly hlášeny při podání různých rozmezí dávky:

#### Dospělá populace

1200 až 1600 mg (délka trvání 1 až 10 dní): Nauzea, zvracení, průjem, vyrážka, zrudnutí kůže, edém, otoky, únava, svalové křeče, trombocytopenie, pancytopenie, bolest břicha, bolest hlavy, snížená chuť k jídlu.

1800 až 3200 mg (dosáhlo až 3200 mg denně po dobu 6 dnů): Slabost, myalgie, zvýšená hodnota kreatinfosfokinázy, zvýšená hodnota bilirubinu, gastrointestinální bolest.

6400 mg (jednotlivá dávka): V literatuře hlášený případ jednoho pacienta, u kterého se objevila nauzea, zvracení, bolest břicha, pyrexie, otok obličeje, snížený počet neutrofilů, zvýšení hodnot transamináz.

8 až 10 g (jednotlivá dávka): Bylo hlášené zvracení a gastrointestinální bolest.

#### Pediatrická populace

U 3letého chlapce, kterému byla podána jednotlivá dávka 400 mg, se objevilo zvracení, průjem a anorexie, u dalšího 3letého chlapce, kterému byla podána jednotlivá dávka 980 mg, byl zjištěn snížený počet bílých krvinek a průjem.

V případě předávkování by měl být pacient pozorován a vhodně léčen podpurnou léčbou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastika, inhibitor protein kinázy, ATC kód: L01XE01

### Mechanismus účinku

Imatinib je nízkomolekulární inhibitor tyrosinkinázy, který účinně inhibuje aktivitu Bcr-Abl tyrosinkinázy (TK) a dalších receptorových tyrosinkináz: Kit, receptor pro růstový faktor kmenových buněk (SCF, stem cell factor) kódovaný protoonkogenem c-Kit, receptory discoidinové domény (DDR1 and DDR2), receptor kolonie stimulujícího faktoru (CSF-1R) a receptory pro destičkový růstový faktor alfa a beta (PDGFR-alfa a PDGFR-beta). Imatinib také může inhibovat buněčné procesy, na kterých se tyto receptorové kinázy podílí.

### Farmakodynamické účinky

Imatinib je inhibitor tyrosinkinázy, který účinně inhibuje Bcr-Abl tyrosinkinázu na buněčné úrovni *in vitro* i *in vivo*. Látka selektivně inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu u Bcr-Abl pozitivních buněčných linií, stejně jako u čerstvých leukemických buněk od pacientů s CML s pozitivním Philadelphia chromozomem a od pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL).

*In vivo* byl na zvířecích modelech s Bcr-Abl pozitivními nádorovými buňkami při monoterapii pozorován protinádorový účinek této látky.

Imatinib je také inhibitor receptorů tyrosinkinázy pro růstový faktor destiček - platelet-derived growth factor (PDGF), PDGF-R, a inhibuje PDGF -zprostředkované buněčné pochody. Konstitutivní aktivace receptorů pro PDGF či Abl proteinu tyrosinkinázy jako následek spojení rozdílných partnerských proteinů či konstitutivní produkce PDGF zřejmě hrají roli v patogenezi MDS/MPD, HES/CEL a DFSP. Imatinib inhibuje signalizaci a proliferaci buněk ovlivňovaných porušenou regulací aktivity PDGFR a Abl kinázy.

### Klinické studie u chronické myeloidní leukémie

Účinnost imatinibu je založena na míře celkové hematologické a cytologické odpovědi a doby přežití bez progresu onemocnění. Kromě nově diagnostikované chronické fáze CML nejsou k dispozici kontrolované klinické studie, které by demonstrovaly klinický přínos, jako je zlepšení projevu onemocnění nebo prodloužení přežití.

Tři velké, mezinárodní, otevřené, nekontrolované studie fáze II byly provedeny u pacientů s pozitivním Philadelphia chromozomem (Ph+) s pokročilou CML, blastickou nebo akcelerovanou fází onemocnění, jinými Ph+ leukemiemi nebo s CML v chronické fázi, ale kde selhala předchozí léčba interferonem-alfa (IFN). Jedna velká, otevřená, multicentrická, mezinárodní randomizovaná studie fáze III byla provedena u pacientů s nově diagnostikovanou Ph+ CML. Navíc děti byly léčeny ve dvou studiích fáze I a v jedné studii fáze II.

Ve všech klinických studiích bylo 38 – 40 % pacientů ve věku  $\geq 60$  let a 10 – 12 % pacientů bylo ve věku  $\geq 70$  let.

*Chronická fáze, nově diagnostikovaná:* Studie fáze III u dospělých pacientů srovnávala léčbu Imatinibem v monoterapii s kombinovanou léčbou interferonem-alfa (IFN) a cytarabinem (Ara-C). Bylo dovoleno, aby pacienti, u kterých nebylo dosaženo léčebné odpovědi (chybění kompletní hematologické odpovědi (CHR) v 6. měsíci, zvýšení počtu leukocytů, bez velké cytogenetické odpovědi (MCyR) ve 24. měsíci, se ztrátou odpovědi (CHR nebo MCyR) nebo se závažnou intolerancí léčby, byli převedeni do alternativního ramene léčby. V rameni s Imatinibem byli pacienti léčeni dávkou 400 mg denně. V rameni s IFN byli pacienti léčeni s cílovou dávkou IFN 5 MIU/m<sup>2</sup> /den subkutánně v kombinaci se subkutánním podáním Ara-C 20 mg/m<sup>2</sup> /den po 10 dnů/měsíc.

Celkem bylo randomizováno 1 106 pacientů, 553 do každého ramene. Výchozí charakteristiky byly mezi oběma rameny dobře vyvážené. Medián věku byl 51 let (rozmezí 18–70 let), 21,9 % pacientů bylo ve věku  $\geq 60$  let. Bylo zde 59 % mužů a 41 % žen; 89,9 % pacientů bylo bílé pleti a 4,7 % černé pleti. Po sedmi letech od zařazení posledního pacienta byl medián trvání léčby v první linii 82 měsíců



v rameni s Imatinibem a 8 měsíců v rameni s IFN. Medián trvání léčby v druhé linii byl 64 měsíců v rameni s Imatinibem. Souhrnně u pacientů léčených Imatinibem v první linii byla průměrná podávaná denní dávka  $406 \pm 76$  mg. Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii bylo přežití bez progresse onemocnění. Progrese byla definována jako jakákoliv z následujících událostí: progresse do akcelerované fáze nebo blastické krize, úmrtí, ztráta CHR nebo MCyR, nebo u pacientů, kteří nedosáhli CHR, zvýšení počtu leukocytů navzdory přiměřené léčbě. Velká cytogenetická odpověď, hematologická odpověď, molekulární odpověď (hodnocení minimálního reziduálního onemocnění) doba do akcelerované fáze nebo blastické krize a přežívání jsou hlavními sekundárními cílovými parametry. Údaje o odpovědích jsou uvedeny v tabulce 2.

**Tabulka 2 Odpovědi na léčbu ve studii u nově diagnostikované CML (84měsíční data)**

(Nejllepší míra odpovědi)	Imatinib n=553	IFN+Ara-C n=553
<b>Hematologická odpověď</b>		
Míra CHR n (%) [95% CI]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
<b>Cytogenetická odpověď</b>		
Velká odpověď n (%) [95% CI]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%, 27,1%]
Kompletní CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Parciální CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
<b>Molekulární odpověď***</b>		
Velká odpověď ve 12. měsíci (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Velká odpověď ve 24. měsíci (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Velká odpověď v 84. měsíci (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, Fischerův test významnosti		
** procenta molekulární odpovědi jsou založená na dostupných vzorcích		
<b>Kritéria hematologické odpovědi (všechny odpovědi byly potvrzeny po <math>\geq 4</math> týdnech):</b>		
Leukocyty < $10 \times 10^9/l$ , trombocyty < $450 \times 10^9/l$ , myelocyty+metamyelocyty < 5% v krvi, žádné blasty a promyelocyty v krvi, basofily < 20%, žádné extramedulární postižení		
<b>Kritéria cytogenetické odpovědi:</b> kompletní (0% Ph+ metafáze), parciální (1–35%), malá (36–65%) nebo minimální (66–95%). Velká odpověď (0–35%) kombinuje obě odpovědi - kompletní a parciální.		
<b>Kritéria velké molekulární odpovědi:</b> v periferní krvi $\geq 3$ -logaritmové snížení množství Bcr-Abl transkriptů (měřeno pomocí testu kvantitativní polymerázové řetězové reakce (PCR) reverzní transkriptázy v reálném čase) proti standardizované výchozí hodnotě.		

Výskyt kompletní hematologické odpovědi, velké cytogenetické odpovědi a kompletní cytogenetické odpovědi na první linii léčby byl stanoven použitím Kaplan-Meierova postupu, pro který byly nedosažené odpovědi vyřazeny v den posledního vyšetření. S použitím tohoto postupu se stanovená kumulativní míra odpovědi v první linii léčby Imatinibem zlepšila od 12. měsíce léčby do 84. měsíce léčby následovně: CHR z 96,4 % na 98,4 % a CCyR z 69,5 % na 87,2 %.

Při 7letém sledování bylo v rameni s Imatinibem 93 (16,8 %) případů progresse: v 37 (6,7 %) případech se jednalo o progresi do akcelerované fáze/blastické krize, v 31 (5,6 %) o ztrátu MCyR, v 15 (2,7 %) o ztrátu CHR nebo zvýšení WBC a v 10 (1,8 %) o úmrtí nesouvisejících s CML. Naproti tomu bylo v rameni s IFN+Ara-C 165 (29,8 %) případů, z nichž 130 se vyskytlo během léčby IFN+Ara-C v první linii.

Odhadovaný podíl pacientů bez progresse do akcelerované fáze nebo blastické krize v 84. měsíci byl významně vyšší v rameni s Imatinibem ve srovnání s ramenem s IFN (92,5 % proti 85,1 %, p<0,001).

Roční míra progresu do akcelerované fáze nebo blastické krize se v průběhu léčby snižovala a ve čtvrtém a pátém roce byla menší než 1 % za rok. Odhadovaná míra přežití bez progresu v 84. měsíci byla 81,2 % v rameni s Imatinibem a 60,6 % u kontrolní skupiny ( $p < 0,001$ ). Roční míra progresu jakéhokoli typu se pro Imatinib rovněž snižovala s časem.

Celkem ve skupině s Imatinibem zemřelo 71 pacientů (12,8 %) a 85 pacientů (15,4 %) ve skupině s IFN+Ara-C. V 84. měsíci bylo celkové přežití ve skupině s Imatinibem 86,4 % (83, 90) oproti 83,3 % (80, 87) ve skupině s IFN+Ara-C, ( $p = 0,073$ , log-rank test). Cílový parametr „doba do výskytu příhody“ je výrazně ovlivněn vysokým podílem převedení z léčby IFN+Ara-C na léčbu Imatinibem. Vliv léčby Imatinibem na přežití v chronické fázi onemocnění nově diagnostikované CML byl dále zkoumán v retrospektivní analýze výše uvedených údajů o Imatinibu s původními údaji z jiné studie fáze III, kde byl použit stejný léčebný režim IFN+Ara-C ( $n = 325$ ). V této retrospektivní analýze byly prokázány lepší výsledky celkového přežití ( $p < 0,001$ ) při podávání Imatinibu oproti IFN+Ara-C; během 42 měsíců zemřelo 47 (8,5 %) pacientů s Imatinibem oproti 63 (19,4 %) pacientům s IFN+Ara-C.

U pacientů léčených Imatinibem měl stupeň dosažené cytogenetické odpovědi a molekulární odpovědi jednoznačný vliv na dlouhodobé výsledky léčby. Zatímco 96 % (93 %) pacientů s CCyR (PCyR) ve 12. měsíci, bylo v 84. měsíci bez progresu do akcelerované fáze/blastické krize, bylo bez progresu do pokročilé CML v 84 měsících pouze 81 % pacientů bez MCyR ve 12 měsících ( $p < 0,001$  celkově,  $p = 0,25$  mezi CCyR a PCyR). U pacientů s nejméně 3-log redukcí Bcr-Abl transkriptů ve 12 měsících léčby, byla pravděpodobnost setrvání bez progresu do akcelerované fáze/blastické krize v 84 měsících 99%. Podobná zjištění byla shledána v analýze 18 měsíců léčby.

V této studii bylo povolené zvýšení dávky ze 400 mg denně na 600 mg denně, a potom ze 600 mg denně na 800 mg denně. Po 42 měsících sledování došlo u 11 pacientů k potvrzené ztrátě jejich cytogenetické odpovědi (během 4 týdnů). Z těchto 11 pacientů byla u 4 zvýšena dávka až na 800 mg denně, dva z nich znovu dosáhli cytogenetické odpovědi (jeden částečně a jeden kompletní, ten později dosáhl také molekulární odpovědi). Zatímco u 7 pacientů, kterým nebyla zvýšena dávka, pouze jeden dosáhl kompletní cytogenetické odpovědi. Procento výskytu některých nežádoucích účinků bylo vyšší u 40 pacientů, kterým byla dávka zvýšena na 800 mg denně, ve srovnání s populací pacientů před zvýšením dávky ( $n = 551$ ). Častější nežádoucí účinky zahrnovaly gastrointestinální krvácení, konjunktivitidu a zvýšení transamináz a bilirubinu. Další nežádoucí účinky byly hlášeny s menší nebo se stejnou frekvencí.

*Chronická fáze, selhání léčby interferonem:* 532 dospělých pacientů bylo léčeno úvodní dávkou 400 mg. Pacienti byli rozděleni do tří hlavních kategorií: hematologické selhání (29 %), cytogenetické selhání (35 %), nebo intolerance interferonu (36 %). Medián doby, po kterou pacienti užívali předchozí léčbu IFN v dávce  $\geq 25 \times 10^6$  IU/týden, byl 14 měsíců a všichni byli v pozdní chronické fázi, medián doby od diagnózy byl 32 měsíců. Základním parametrem účinnosti ve studii byla míra velké cytogenetické odpovědi (kompletní a parciální odpověď, 0 až 35 % Ph+ metafázi v kostní dřeni). V této studii dosáhlo 65 % pacientů velké cytogenetické odpovědi, která byla kompletní u 53 % (potvrzeno 43 %) pacientů (tabulka 3). Kompletní hematologické odpovědi bylo dosaženo u 95 % pacientů.

*Akcelerovaná fáze:* Do studie bylo zařazeno 235 dospělých pacientů s akcelerovanou fází onemocnění. Léčba prvních 77 pacientů byla zahájena dávkou 400 mg, následně byl protokol doplněn a dovoľoval podání vyšších dávek, zahajovací dávka pro zbývajících 158 pacientů byla 600 mg.

Základním parametrem účinnosti byl výskyt hematologické odpovědi, udávaný jako buď kompletní hematologická odpověď, žádný průkaz leukemie (tj. vymizení blastů z kostní dřeni a krve, ale bez úplné obnovy periferní krve jako při kompletní odpovědi), nebo návrat do chronické fáze CML. Potvrzené hematologické odpovědi bylo dosaženo u 71,5 % pacientů (tabulka 3). Důležité je, že 27,7 % pacientů dosáhlo také hlavní cytogenetické odpovědi, která byla kompletní u 20,4 % (potvrzena u

16 %) pacientů. U pacientů léčených dávkou 600 mg, byl aktuální odhad mediánu přežití bez progresu 22,9 měsíců a celkového přežití 42,5 měsíce.

*Myeloidní blastická krize:* Do studie bylo zařazeno 260 pacientů s myeloidní blastickou krizí. 95 (37 %) pacientů mělo předchozí chemoterapii buď pro akcelerovanou fázi nebo blastickou krizi („předléčení pacienti“), zatímco 165 (63 %) pacientů nebylo dosud léčeno („neléčení pacienti“). Léčba prvních 37 pacientů byla zahájena dávkou 400 mg, následně byl protokol doplněn a dovozoval podání vyšších dávek, zahajovací dávka pro zbývajících 223 pacientů byla 600 mg.

Základním parametrem účinnosti, při použití stejných kritérií jako ve studii u akcelerované fáze, byla míra dosažení hematologické odpovědi, popisovaná buď jako kompletní hematologická odpověď, žádný průkaz leukemie, nebo návrat do chronické fáze CML. V této studii dosáhlo 31 % pacientů hematologické odpovědi (36 % u dříve neléčených pacientů a 22 % u dříve léčených pacientů). Míra dosažených odpovědi byla vyšší u pacientů léčených dávkou 600 mg (33 %) ve srovnání s pacienty, kteří dostávali dávku 400 mg (16 %,  $p=0,0220$ ). Aktuální odhadovaný medián přežití dříve neléčených pacientů byl 7,7 měsíců a předléčených pacientů byl 4,7 měsíců.

*Lymfoidní blastická krize:* Do studie fáze I byl zařazen omezený počet pacientů ( $n=10$ ). Míra dosažené hematologické odpovědi byla 70 % s trváním 2 – 3 měsíce.

**Tabulka 3 Odpovědi ve studiích dospělých pacientů s CML**

	Studie 0110 37měsíční data Chronická fáze, IFN selhání ( $n=532$ )	Studie 0109 40,5měsíční data Akcelerovaná fáze ( $n=235$ )	Studie 0102 38měsíční data Myeloidní blastická krize ( $n=260$ )
	% pacientů (CI <sub>95%</sub> )		
Hematologická odpověď <sup>1</sup>	95% (92.3–96.3)	71% (65.3–77.2)	31% (25.2–36.8)
Kompletní hematologická odpověď (CHR)	95%	42%	8%
Bez průkazu leukemie (NEL)	Neaplikovatelné	12%	5%
Návrat do chronické fáze (RTC)	Neaplikovatelné	17%	18%
Velká cytogenetická odpověď <sup>2</sup>	65% (61.2–69.5)	28% (22.0–33.9)	15% (11.2–20.4)
Kompletní	53%	20%	7%
(Potvrzeno <sup>3</sup> ) [95% CI]	(43%) [38.6–47.2]	(16%) [11.3–21.0]	(2%) [0.6–4.4]
Parciální	12%	7%	8%
<p><b>1 Kritéria hematologické odpovědi (všechny odpovědi byly potvrzeny za <math>\geq 4</math> týdny):</b>            CHR Studie 0110 [Počet leukocytů <math>&lt; 10 \times 10^9/l</math>, trombocyty <math>&lt; 450 \times 10^9/l</math>, myelocyty+metamyelocyty <math>&lt; 5\%</math> v krvi, žádné blasty ani promyelocyty v krvi, basofily <math>&lt; 20\%</math>, žádné extramedulární postižení] a ve studiích 0102 a 0109 [ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>, trombocyty <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>, žádné blasty v krvi, BM blasty <math>&lt; 5\%</math> a žádné extramedulární postižení]            NEL stejná kritéria jako pro CHR ale ANC <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> a trombocyty <math>\geq 20 \times 10^9/l</math> (0102 a 0109 pouze)            RTC <math>&lt; 15\%</math> blastů v BM a PB, <math>&lt; 30\%</math> blastů+promyelocytů v BM a PB, <math>&lt; 20\%</math> basofilů v PB, žádné jiné extramedulární postižení než ve slezině a játrech (pouze pro 0102 a 0109).            BM = kostní dřeň, PB = periferní krev</p>			
<p><b>2 Kritéria cytogenetické odpovědi:</b>            Velká odpověď se skládá jak z kompletní tak i parciální odpovědi: kompletní (0% Ph+ metafáze), parciální (1–35%)</p>			
<p><b>3 Kompletní cytogenetická odpověď potvrzena druhým cytogenetickým hodnocením kostní dřeně provedeným nejméně jeden měsíc po počátečním vyšetření kostní dřeně</b></p>			

*Pediatrickí pacienti:* Do studie fáze I zvyšování dávky bylo zahrnuto celkem 26 dětských pacientů ve věku < 18 let buď s chronickou fází CML (n=11) nebo CML v blastické krizi nebo Ph+ akutními leukemiemi (n=15). Byla to populace silně předlěčených pacientů, protože 46 % bylo dříve léčeno BMT a 73 % dostávalo předchozí mnohočetnou chemoterapii. Pacienti byli léčeni dávkami imatinibu 260 mg/m<sup>2</sup>/den (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup>/den (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup>/den (n=7) a 570 mg/m<sup>2</sup>/den (n=5). Z 9 pacientů s chronickou fází CML a dostupnými cytogenetickými údaji, dosáhli 4 (44 %) kompletní a 3 (33 %) parciální cytogenetické odpovědi, míra MCyR 77 %.

Do otevřené, multicentrické, jednoramenné studie fáze II bylo zařazeno celkem 51 pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou neléčenou CML v chronické fázi. Pacienti byli léčeni imatinibem 340 mg/m<sup>2</sup>/den bez přerušení při absenci dávku limitující toxicity. Léčba imatinibem vyvolala rychlou odpověď u nově diagnostikovaných dětských pacientů s CML s CHR 78 % po 8 týdnech léčby. Vysoká míra CHR byla doprovázena rozvojem kompletní cytogenetické odpovědi (CCyR) u 65 %, což je srovnatelné s výsledky pozorovanými u dospělých pacientů. Dodatečně parciální cytogenetická odpověď (PCyR) byla pozorována u 16 %, McyR 81 %. U většiny pacientů, kteří dosáhli kompletní cytogenetické odpovědi (CCyR), se CCyR vyvinula mezi 3. a 10. měsícem léčby s mediánem času do dosažení odpovědi 5,6 měsíců podle Kaplan-Meierova odhadu.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s imatinibem u všech podskupin pediatrické populace s Philadelphia chromozom pozitivní (translokace bcr-abl) chronickou myeloidní leukémií (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

#### Klinické studie u Ph+ ALL

*Nově diagnostikovaná Ph+ ALL:* V kontrolované studii (ADE10), ve které byl porovnáván imatinib s indukční chemoterapií u 55 nově diagnostikovaných pacientů ve věku 55 let a starších, imatinib podávaný jako monoterapie navodil významně vyšší míru kompletních hematologických odpovědí než chemoterapie (96,3 % vs. 50 %; p=0,0001). Podání imatinibu jako záchranné terapie pacientům, kteří neodpovídali na chemoterapii nebo jejichž odpověď na chemoterapii byla nedostatečná, vedlo u 9 pacientů (81,8 %) z celkového počtu 11 pacientů k dosažení kompletní hematologické odpovědi. Tento klinický účinek byl po 2 týdnech léčby spojen s vyšší redukcí bcr-abl transkriptů u pacientů léčených imatinibem než v rameni s chemoterapií (p=0,02). Po fázi indukce všichni pacienti dostávali imatinib a konsolidační chemoterapii (viz Tabulka 3) a po 8 týdnech byly hladiny bcr-abl transkriptů stejné v obou ramenech. Jak se očekávalo na základě designu studie, nebyl pozorován žádný rozdíl v době trvání remise, v přežití bez známek onemocnění nebo celkovém přežití, ačkoli pacienti s kompletní molekulární odpovědí a trvajícím minimálním reziduálním onemocněním měli lepší výsledek, pokud šlo o dobu trvání remise (p=0,01) a přežití bez známek onemocnění (p=0,02).

Výsledky pozorované ve skupině 211 nově diagnostikovaných pacientů s Ph+ ALL ve čtyřech nekontrolovaných klinických studiích (AAU02, ADE04, AJP01 a AUS01) jsou shodné s výsledky popsány výše. Podávání imatinibu v kombinaci s indukční chemoterapií (viz Tabulka 3) vedlo k dosažení kompletní hematologické odpovědi u 93 % (147 ze 158 hodnotitelných pacientů) a k dosažení velké cytogenetické odpovědi u 90 % (19 z 21 hodnotitelných pacientů). Míra kompletní molekulární odpovědi byla 48 % (49 z 102 hodnotitelných pacientů). Ve dvou studiích (AJP01 a AUS01) přežití bez známek onemocnění (DFS) a celkové přežití (OS) konstantně převyšovaly 1 rok a tyto výsledky byly lepší oproti historickým kontrolám. (DFS p<0,001; OS p<0,01).

**Tabulka 4 Chemoterapeutický režim užívaný v kombinaci s imatinibem**

<b>Studie ADE10</b>	
Prefáze	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., den 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekálně, den 1
Indukce remise	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., den 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0,5 h), den 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) den 1; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., den 22-25, 29-32

Konsolidační terapie I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), den 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 1-20
Konsolidační terapie II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), den 1-5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), den 1-5
<b>Studie AAU02</b>	
Indukční terapie ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., den 1-3, 15-16; VCR 2 mg celková dávka i.v., den 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., den 1, 8; prednison 60 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 1-28; MTX 15 mg intratekálně, den 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekálně, den 1, 8, 15, 22; methylprednisolon 40 mg intratekálně, den 1, 8, 15, 22
Konsolidace ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m <sup>2</sup> /12 h i.v.(3 h), den 1-4; mitoxantron 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. den 3-5; MTX 15 mg intratekálně, den 1; methylprednisolon 40 mg intratekálně, den 1
<b>Studie ADE04</b>	
Prefáze	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., den 3-5; MTX 15 mg intratekálně, den 1
Indukční terapie I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 1-5; VCR 2 mg i.v., den 6, 13, 20; daunorubicin 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., den 6-7, 13-14
Indukční terapie II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), den 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), den 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 26-46
Konsolidační terapie	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 1-5; vindesin 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., den 1; MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), den 1; etoposid 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) den 4-5; Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, q 12 h), den 5
<b>Studie AJP01</b>	
Indukční terapie	CP 1,2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h), den 1; daunorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), den 1-3; vinkristin 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v., den 1, 8, 15, 21; prednisolon 60 mg/m <sup>2</sup> /den perorálně
Konsolidační terapie	Alternativní chemoterapeutický postup: vysoká dávka chemoterapie s MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), den 1, a Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (q 12 h), den 2-3, po 4 cyklech
Udržovací terapie	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., den 1; prednisolon 60 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 1-5
<b>Studie AUS01</b>	
Indukční-konsolidační terapie	Hyper-CVAD režim: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, q 12 h), den 1-3; vinkristin 2 mg i.v., den 4, 11; doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), den 4; DEX 40 mg/den po dnech 1-4 a 11-14, střídavě s MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), den 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 h, q 12 h), den 2-3 (celkově 8 léčebných kúr)
Udržovací terapie	VCR 2 mg i.v. měsíčně po dobu 13 měsíců; prednisolon 200 mg perorálně, 5 dnů za měsíc po dobu 13 měsíců
Všechny léčebné režimy zahrnují podávání kortikosteroidů pro profylaxi postižení CNS.	
Ara-C: cytosin arabinosid; CP: cyclofosfamid; DEX: dexamethason; MTX: methotrexát; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: teniposid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenózně	

*Pediatričtí pacienti:* Do otevřené, multicentrické, nerandomizované studie I2301 fáze III se sekvenčními kohortami bylo zařazeno celkem 93 pediatrických, dospívajících a mladých dospělých pacientů (od 1 do 22 let věku) s Ph+ ALL, kteří byli léčeni Imatinibem (340 mg/m<sup>2</sup>/den) v kombinaci s intenzivní chemoterapií po indukční terapii. Imatinib byl podáván intermitentně v kohortách 1-5 s prodlužujícím se trváním a časnějším zahájením léčby Imatinibem; kohorta 1 používala nejnižší intenzitu a kohorta 5 používala nejvyšší intenzitu Imatinibu (nejdelší trvání ve dnech s kontinuálním dávkováním Imatinibu již během

prvních léčebných cyklů chemoterapie). Kontinuální denní časná expozice Imatinibem v průběhu léčby v kombinaci s chemoterapií u pacientů v kohortě 5 (n=50) zlepšila 4leté přežití bez událostí (EFS) v porovnání s historickými kontrolami (n=120), které používaly standardní chemoterapii bez Imatinibu (69,6 % oproti 31,6 %). Odhadované 4leté celkové přežití v patientské kohortě 5 bylo 83,6 % v porovnání s 44,8% u historické kontroly. 20 pacientům z 50 (40 %) v kohortě 5 byla provedena transplantace hematopoetických kmenových buněk.

**Tabulka 5 Chemoterapeutické režimy používané ve studii I2301 v kombinaci s imatinibem**

Konsolidační cyklus 1 (3 týdny)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /den, IV): dny 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m <sup>2</sup> /den, IV): dny 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /dávka q3h, x 8 dávky/den, IV): dny 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): dny 6-15 nebo do ANC > 1500 po dosažení nejnižší hodnoty IT léčba methotrexátem (přizpůsobená věku): POUZE den 1 Trojnásobná IT léčba (přizpůsobená věku): den 8, 15
Konsolidační cyklus 2 (3 týdny)	Methotrexát (5 g/m <sup>2</sup> v průběhu 24 hodin, IV): den 1 Leukovorin (75 mg/m <sup>2</sup> ve 36. hodině, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV nebo PO q6h x 6 dávek)iii: dny 2 a 3 Trojnásobná IT léčba (přizpůsobená věku): den 1 ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> /dávku q 12 h x 4, IV): dny 2 a 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): dny 4-13 nebo do ANC > 1500 po dosažení nejnižší hodnoty
Reindukční cyklus 1 (3 týdny)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /den, IV): dny 1, 8, a 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /den jako bolus, IV): dny 1 a 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /dávku q12h x 4 dávky, IV): dny 3 a 4 PEG-ASP (2500 IU/m <sup>2</sup> , IM): den 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dny 5-14 nebo do ANC > 1500 po dosažení nejnižší hodnoty Trojnásobná IT léčba (přizpůsobená věku): dny 1 a 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /den, PO): dny 1-7 a 15-21
Intenzifikační cyklus 1 (9 týdnů)	Methotrexát (5 g/m <sup>2</sup> v průběhu 24 hodin, IV): dny 1 a 15 Leukovorin (75 mg/m <sup>2</sup> ve 36. hodině, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV nebo PO q6h x 6 dávek)iii: dny 2, 3, 16, a 17 Trojnásobná IT léčba (přizpůsobená věku): dny 1 a 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /den, IV): dny 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /den, IV): dny 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /den, IV): dny 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dny 27-36 nebo do ANC > 1500 po dosažení nejnižší hodnoty ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12h, IV): dny 43, 44 L-ASP (6000 IU/m <sup>2</sup> , IM): den 44
Reindukční cyklus 2 (3 týdny)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /den, IV): dny 1, 8 a 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /den jako bolus, IV): dny 1 a 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /dávku q12h x 4 dávky, iv): dny 3 a 4 PEG-ASP (2500 IU/m <sup>2</sup> , IM): den 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dny 5-14 nebo do ANC > 1500 po dosažení nejnižší hodnoty Trojnásobná IT léčba (přizpůsobená věku): dny 1 a 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /den, PO): dny 1-7 a 15-21
Intenzifikační cyklus 2 (9 týdnů)	Methotrexát (5 g/m <sup>2</sup> v průběhu 24 hodin, IV): dny 1 a 15 Leukovorin (75 mg/m <sup>2</sup> ve 36. hodině, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV nebo PO q6h x

	6 dávek)iii: dny 2, 3, 16 a 17 Trojnásobná IT léčba (přizpůsobená věku): dny 1 a 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /den, IV): dny 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /den, IV): dny 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /den, IV): dny 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dny 27-36 nebo do ANC > 1500 post nadir ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12h, IV): dny 43, 44 L-ASP (6000 IU/m <sup>2</sup> , IM): den 44
Udržovací terapie (8týdenní cykly) Cykly 1–4	MTX (5 g/m <sup>2</sup> v průběhu 24 hodin, IV): den 1 Leukovorin (75 mg/m <sup>2</sup> ve 36. hodině, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV nebo PO q6h x 6 dávek)iii: dny 2 a 3 Trojnásobná IT léčba (přizpůsobená věku): dny 1, 29 VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> , IV): dny 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /den PO): dny 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /den, PO): dny 8-28 Methotrexát (20 mg/m <sup>2</sup> /týden, PO): dny 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> , IV): dny 29-33 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> , IV): dny 29-33 MESNA IV dny 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): dny 34-43
Udržovací terapie (8týdenní cykly) Cyklus 5	Ozařování krania (pouze Blok 5) 12 Gy v 8 frakcích pro všechny pacienty s CNS1 a CNS2 v diagnóze 18 Gy v 10 frakcích pro pacienty s CNS3 v diagnóze VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /den, IV): dny 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /den, PO): dny 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /den, PO): dny 11-56 (Vysazení 6-MP během 6-10 dní ozařování krania počínaje prvním dnem cyklu 5. Započnete léčbu 6-MP první den po dokončení ozařování krania.) Methotrexát (20 mg/m <sup>2</sup> /týden, PO): dny 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Udržovací terapie (8týdenní cykly) Cykly 6-12	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /den, IV): dny 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /den, PO): dny 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /den, PO): dny 1-56 Methotrexát (20 mg/m <sup>2</sup> /týden, PO): dny 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = růstový hormon pro granulocytární řadu leukocytů, VP-16 = etoposid, MTX = methotrexát, IV = intravenózní, SC = subkutánní, IT = intratekální, PO = perorální, IM = intramuskulární, ARA-C = cytarabin, CPM = cyklofosfamid, VCR = vinkristin, DEX = dexamethason, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E.Coli L-ASP = L-asparagináza, PEG-ASP = PEG asparagináza, MESNA = natrium-2-sulfanylethan -1- sulfonát, iii= nebo pokud je hladina MTX do < 0,1 µM, q6h = každých 6 hodin, Gy= Gray

Studie AIT07 byla multicentrická, otevřená, randomizovaná studie fáze II/III, do které bylo zahrnuto 128 pacientů (1 mladší 18 let věku) léčených imatinibem v kombinaci s chemoterapií. Bezpečnostní data z této studie se zdají být v souladu s bezpečnostním profilem imatinibu u Ph+ ALL pacientů.

*Recidivující/refrakterní Ph+ ALL:* Při podávání imatinibu v monoterapii pacientům s recidivující/refrakterní Ph+ ALL, bylo dosaženo ve skupině 53 hodnotitelných pacientů z celkového počtu 411 pacientů hematologické odpovědi ve 30 % (v 9 % kompletní) a velké cytogenetické odpovědi ve 23 %. (Upozornění – z celkového počtu 411 pacientů bylo 353 pacientů léčeno v rámci programu rozšířeného přístupu k léčbě bez sběru dat primární odpovědi), Medián trvání doby do progresu u celkové populace 411 pacientů s recidivující/refrakterní Ph+ ALL byl v rozmezí mezi 2,6 až 3,1 měsíců, medián doby celkového přežití u 401 hodnotitelných pacientů byl v rozmezí od 4,9 do 9 měsíců. Údaje byly podobné, když byly znovu analyzovány po zahrnutí pouze pacientů ve věku 55 let a starších.

#### Klinické studie u MDS/MPD

Zkušenosti s imatinibem v této indikaci jsou velmi omezené a jsou založené na míře hematologické a cytogenetické odpovědi. Neexistují žádné kontrolované studie, které by prokázaly klinický prospěch nebo zvýšené přežití. V otevřené, multicentrické klinické studii fáze II (study B2225) byl imatinib zkoušen u různých populací pacientů s život ohrožujícími onemocněními spojenými s aktivitou Abl, Kit nebo PDGFR tyrosinkináz. Do této studie bylo zařazeno 7 pacientů s MDS/MPD, kteří byli léčeni imatinibem 400 mg denně. U tří pacientů byla přítomna kompletní hematologická odpověď (CHR) a jeden pacient dosáhl parciální hematologické odpovědi (PHR). V době původní analýzy tři ze čtyř pacientů s detekovanými mutacemi genu PDGFR dosáhli hematologické odpovědi (2 CHR a 1 PHR). Věk těchto pacientů byl v rozmezí od 20 do 72 let.

Observační registr (studie L2401) byl proveden s cílem shromáždit data týkající se dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti u pacientů trpících myeloproliferativním onemocněním s přestavbou PDGFR- $\beta$ , kteří byli léčeni přípravkem imatinib. Všechny 23 pacientů zařazených do registru bylo léčeno přípravkem imatinib s mediánem denní dávky 264 mg (rozmezí: 100 až 400 mg) v průměru po dobu 7,2 let (rozmezí 0,1 až 12,7 let). Vzhledem k observační povaze registru byly k dispozici hodnoty hematologické získané od 22, cytogenetické od 9 a molekulární od 17 z 23 zařazených pacientů. Za konzervativního předpokladu, že pacienti s chybějícími údaji byli pacienti neodpovídající na léčbu, CHR byla pozorována u 20/23 (87 %) pacientů, CCyR u 9/23 (39,1 %) pacientů a MR u 11/23 (47,8 %) pacientů. Jeli míra odpovědi vztažena na pacienty s alespoň jedním platným údajem, četnost odpovědi pro CHR je 20/22 (90,9 %), pro CCyR 9/9 (100 %) a pro MR 11/17 (64,7 %).

Ve 13 publikacích bylo hlášeno dalších 24 pacientů s MDS/MPD. 21 pacientů bylo léčeno imatinibem 400 mg denně, zatímco další 3 pacienti byli léčeni nižšími dávkami. U 11 pacientů byla zjištěna změna genu PDGFR, 9 z nich dosáhlo CHR a 1 PHR. Věk těchto pacientů byl v rozmezí od 2 do 79 let. V poslední uveřejněné aktualizované informaci bylo uvedeno, že 6 z těchto 11 pacientů zůstalo v cytogenetické remisi (v rozmezí 32-38 měsíců). Ve stejné publikaci byly uvedeny údaje dlouhodobého sledování 12 pacientů s MDS/MPD s mutací genu PDGFR (5 pacientů ze studie B2225). Tito pacienti byli léčeni imatinibem v mediánu 47 měsíců (v rozmezí 24 dnů – 60 měsíců). U 6 pacientů přesáhlo nyní sledování 4 roky. Jedenáct pacientů dosáhlo rychlé CHR; deset dosáhlo kompletního vymizení cytogenetických abnormalit a dle měření RT-PCR snížení nebo vymizení fúzních transkriptů. Hematologické odpovědi byly zachovány v mediánu 49 měsíců (v rozmezí 19-60) a cytogenetické odpovědi v mediánu 47 měsíců (v rozmezí 16-59). Celkové přežití bylo 65 měsíců od stanovení diagnózy (v rozmezí 25-234). Podávání imatinibu pacientům bez genetické translokace obecně nevede k žádnému zlepšení.

U pediatrických pacientů s MDS/MPD nebyly provedeny kontrolované klinické studie. Ve 4 publikacích bylo hlášeno pět (5) pacientů s MDS/MPD spojenými s přestavbou genu PDGFR. Věk těchto pacientů se pohyboval v rozmezí 3 měsíce až 4 roky a imatinib byl podáván v dávce 50 mg denně nebo v dávkách v rozmezí 92,5 až 340 mg/m<sup>2</sup> denně. Všichni pacienti dosáhli kompletní hematologické odpovědi, cytogenetické odpovědi a/nebo klinické odpovědi.

#### Klinické studie u HES/CEL

V otevřené, multicentrické klinické studii fáze II (studie B2225) byl imatinib zkoušen u různých populací pacientů s život ohrožujícími onemocněními spojenými s aktivitou Abl, Kit nebo PDGFR tyrosinkináz. V této studii 14 pacientů s HES/CEL bylo léčeno imatinibem 100 mg až 1 000 mg denně. Dalších 162 pacientů s HES/CEL uvedených ve 35 zveřejněných kazuistikách bylo léčeno imatinibem v dávkách 75 mg až 800 mg denně. Cytogenetické abnormality byly hodnoceny u 117 z celkové populace 176 pacientů. U 61 pacientů z těchto 117 byla zjištěna fúzní kináza FIP1L1-PDGFR $\alpha$ . Ve třech dalších publikovaných kazuistikách byli uvedeni čtyři pacienti s HES s pozitivní fúzní kinázou FIP1L1-PDGFR $\alpha$ . Všechny 65 pacientů s pozitivní fúzní kinázou FIP1L1-PDGFR $\alpha$  dosáhlo CHR, která se udržela po dobu několika měsíců (v rozmezí 1+ až 44+ měsíců, cenzorováno v době hlášení). Podle posledních publikovaných hlášení 21 z těchto 65 pacientů také dosáhlo kompletní molekulární remise s mediánem délky sledování 28 měsíců (v rozmezí 13-67 měsíců). Věk těchto pacientů byl v rozmezí od 25 do 72 let. Dodatečně bylo zkoušejícími hlášeno v kazuistikách symptomatologické zlepšení a zlepšení dysfunkcí dalších orgánů. Zlepšení byla hlášena u poruch



funkce srdeční, nervové, kožní/podkožní, respirační/hrudní/mediastinální, muskuloskeletální/pojivové/vaskulární a gastrointestinální orgánové soustavy.

U pediatrických pacientů s HES/CEL nebyly provedeny kontrolované klinické studie. Ve 3 publikacích byli hlášeni tři (3) pacienti s HES/CEL spojenými s přestavbou genu PDGFR. Věk těchto pacientů se pohyboval v rozmezí 2 až 16 let a imatinib byl podáván v dávce 300 mg/m<sup>2</sup> denně anebo v dávkách v rozmezí 200 až 400 mg denně. Všichni pacienti dosáhli kompletní hematologické odpovědi, kompletní cytogenetické odpovědi a/nebo kompletní klinické odpovědi.

#### Klinické studie u DFSP

Byla provedena otevřená multicentrická klinická studie fáze II (studie B2225) zahrnující 12 pacientů s DFSP léčených imatinibem 800 mg denně. Věk pacientů s DFSP byl v rozmezí 23 až 75 roků; DFSP byl metastatický, lokálně recidivující po primárním chirurgickém vyloučení a v době zařazení do studie vyhodnocen jako inoperabilní. Primární důkaz účinnosti byl založen na míře objektivní odpovědi. Z 12 zařazených pacientů jich 9 odpovědělo: 1 kompletně a 8 parciálně. Tři pacienti s parciální odpovědí byli následně po provedené operaci interpretováni jako bez známek onemocnění. Medián doby trvání léčby ve studii B2225 byl 6,2 měsíce, s maximem doby trvání 24,3 měsíců. Dalších 6 pacientů s DFSP léčených imatinibem bylo publikováno v 5 kazuistikách, věk těchto pacientů byl v rozmezí 18 měsíců až 49 let. Dospělí pacienti uvedení v publikované literatuře byli léčeni dávkou imatinibu buď 400 mg (4 případy) nebo 800 mg (1 případ) denně. Dětsí pacienti užívali dávku 400 mg/m<sup>2</sup>/den, následně zvýšenou na 520 mg/m<sup>2</sup>/den. Odpovědělo 5 pacientů, 3 kompletně a 2 parciálně. Medián doby trvání léčby v publikované literatuře je v rozmezí 4 týdnů až více než 20 měsíců. Translokace t(17:22)[(q22;q13)] nebo její genový produkt byl přítomen téměř u všech pacientů odpovídajících na léčbu imatinibem.

U pediatrických pacientů s DFSP nebyly provedeny kontrolované klinické studie. Ve 3 publikacích bylo hlášeno pět (5) pacientů s DFSP a přestavbou PDGFR genu. Věk pacientů se pohyboval od narození do 14 let a imatinib byl podáván v dávce 50 mg denně nebo v dávkách v rozmezí 400 až 520 mg/m<sup>2</sup> denně. Všichni pacienti dosáhli částečné a/nebo kompletní odpovědi.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Farmakokinetika imatinibu

Farmakokinetika imatinibu byla hodnocena v rozmezí dávek 25 až 1 000 mg. Farmakokinetický profil léku v plazmě byl analyzován 1. den a buď 7. nebo 28. den, kdy koncentrace v plazmě dosáhla rovnovážného stavu.

### Absorpce

Průměrná absolutní biologická dostupnost imatinibu je 98%. Po perorálním podání byla mezi pacienty vysoká variabilita v hladinách AUC imatinibu v plazmě. Při podání léku s tučným jídlem, byla míra absorpce imatinibu snížena jen minimálně (11% snížení C<sub>max</sub> a prodloužení t<sub>max</sub> o 1,5 h), s malým zmenšením AUC (7,4%), ve srovnání s podáním nalačno. Ovlivnění absorpce léku předchozí gastrointestinální operací nebylo studováno.

### Distribuce v organismu

V klinicky relevantních koncentracích imatinibu došlo v pokusech *in vitro* k vazbě na plazmatické proteiny přibližně v 95 %, převážně na albumin a alfa-1- kyselý-glykoprotein, s malou vazbou na lipoproteiny.

### Biotransformace

Hlavním cirkulujícím metabolitem je u člověka N-demetylovaný derivát piperazinu, který měl *in vitro* podobnou účinnost jako mateřská látka. Zjištěná plazmatická AUC tohoto metabolitu byla pouze 16% AUC imatinibu. Vazba N-demetylovaného metabolitu na plazmatické bílkoviny je podobná vazebné schopnosti mateřské látky.

Imatinib a N-demetylovaný metabolit činily dohromady přibližně 65 % cirkulující radioaktivity ( $AUC_{(0-48h)}$ ). Zbývající cirkulující radioaktivita byla tvořena množstvím minoritních metabolitů.

Výsledky studií *in vitro* ukázaly, že CYP3A4 je u lidí hlavním enzymem cytochromu P450, který katalyzuje biotransformaci imatinibu. Z řady potenciálně souběžně podávaných léků (paracetamol, aciklovir, alopurinol, amfotericin, cytarabin, erytromycin, flukonazol, hydroxyurea, norfloxacin, penicillin V) pouze erytromycin ( $IC_{50}$  50  $\mu$ M) a flukonazol ( $IC_{50}$  118  $\mu$ M) inhibovaly metabolismus imatinibu v rozsahu, který by mohl být klinicky významný.

*In vitro* bylo zjištěno, že imatinib je kompetitivním inhibitorem markrových substrátů pro CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4/5.  $K_i$  hodnoty v lidských jaterních mikrosomech byly 27, 7,5 a 7,9  $\mu$ mol/l. Maximální plazmatické koncentrace imatinibu u pacientů jsou 2–4  $\mu$ mol/l, tudíž je možná inhibice metabolismu zprostředkovaného CYP2D6 a/nebo CYP3A4/5 souběžně podávaných léků. Imatinib neinterferuje s biotransformací 5-fluorouracilu, ale inhibuje metabolismus paklitaxelu, což je výsledkem kompetitivní inhibice CYP2C8 ( $K_i = 34,7 \mu$ M). Odpovídající hodnota  $K_i$  je daleko vyšší než očekávané plazmatické hladiny imatinibu u pacientů a tudíž se neočekávají interakce při souběžném podávání 5-fluorouracilu nebo paklitaxelu a imatinibu.

#### Eliminace z organismu

Na základě sledování vylučování radioaktivních sloučenin(y) po perorálním podání  $^{14}$ C-značeného imatinibu bylo přibližně 81 % dávky nalezeno v průběhu 7 dnů ve stolici (68 % dávky) a v moči (13 % dávky). V nezměněné formě bylo vyloučeno 25 % dávky (5% močí, 20 % stolicí), zbytek činily metabolity.

#### Farmakokinetika v plazmě

Po perorálním podání zdravým dobrovolníkům byl  $t_{1/2}$  přibližně 18 hodin, to znamená, že podávání jednou denně je dostačující. Zvyšování průměrné hodnoty AUC se stoupající dávkou bylo lineární a závislé na dávce v rozmezí dávek 25 – 1 000 mg imatinibu po perorálním podání. Po opakovaném podání nebyly při dávkování jednou denně nalezeny změny v kinetice imatinibu a akumulace v rovnovážném stavu činila 1,5 – 2,5násobek.

#### Populační farmakokinetika

Na základě analýzy farmakokinetiky v populaci pacientů s CML bylo zjištěno, že věk jen málo ovlivnil distribuční objem (12% zvýšení u pacientů starších > 65 let). Tyto změny nejsou považovány za klinicky významné. Vliv tělesné hmotnosti na clearance imatinibu je následující: u pacientů s tělesnou hmotností 50 kg je možné očekávat průměrnou clearance 8,5 l/h, zatímco u pacientů vážících 100 kg clearance stoupne na 11,8 l/h. Tyto změny nejsou dostačující, aby opravňovaly k úpravě dávkování podle hmotnosti. V kinetice imatinibu není rozdíl mezi muži a ženami.

#### Farmakokinetika u dětí

Obdobně jako u dospělých pacientů byl imatinib po perorálním podání rychle absorbován i u dětských pacientů ve studii fáze I i fáze II. Dávkami 260 a 340 mg/m<sup>2</sup>/den bylo u dětí dosaženo stejné expozice jako u dospělých dávkami 400 mg a 600 mg. Při srovnání  $AUC_{(0-24)}$  8. den s 1. dnem při dávce 340 mg/m<sup>2</sup>/den hladina ukázala 1,7násobnou akumulaci léku po opakovaném podávání jednou denně.

Na základě poolovaných farmakokinetických analýz populací pediatrických pacientů s hematologickými poruchami (CML, Ph+ALL, nebo jinými hematologickými poruchami léčenými imatinibem) roste clearance imatinibu se zvyšujícím se povrchem těla (BSA). Po úpravě vlivu BSA neměly další demografické ukazatele, jako je věk, tělesná hmotnost a body mass index, klinicky významný vliv na expozici imatinibem. Analýzy potvrdily, že expozice imatinibem u pediatrických pacientů užívajících 260 mg/m<sup>2</sup> jednou denně (nepřevyšující 400 mg jednou denně) nebo 340 mg/m<sup>2</sup> jednou denně (nepřevyšující 600 mg jednou denně) byly podobné jako u dospělých pacientů, kteří užívali imatinib v dávce 400 mg nebo 600 mg jednou denně.

#### Zhoršená funkce orgánů

Imatinib a jeho metabolity nejsou ve významném množství vylučovány ledvinami. U pacientů s mírnou a středně závažnou nedostatečností renální funkce se ukázalo, že mají vyšší plazmatickou expozici než pacienti s normální funkcí ledvin. Zvýšení je přibližně 1,5 až 2násobné, což odpovídá 1,5násobku zvýšení plazmatického AGP, na který se imatinib silně váže. Clearance volného imatinibu je pravděpodobně obdobná u pacientů s renální nedostatečností a u pacientů s normální funkcí ledvin vzhledem k tomu, že vylučování ledvinami představuje pouze vedlejší cestu eliminace imatinibu (viz bod 4.2 a 4.4).

Ačkoli výsledky farmakokinetických analýz ukázaly, že je zde značný rozdíl mezi jedinci, střední expozice imatinibu se nezvýšila u pacientů s různými stupni dysfunkce jater ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinický profil bezpečnosti imatinibu byl stanoven na potkanech, psech, opicích a králících.

Při studiu toxicity po opakovaném podání byly pozorovány mírné až středně závažné hematologické změny u potkanů, psů, a opic doprovázené změnami v kostní dřeni u potkanů a psů.

U potkanů a psů byly cílovým orgánem játra. U obou druhů zvířat bylo pozorováno mírné až střední zvýšení transamináz a mírný pokles cholesterolu, triglyceridů, celkových proteinů a hladiny albuminu. V játrech potkanů nebyly nalezeny žádné histopatologické změny. Závažné toxické změny se zvýšením jaterních enzymů, hepatocelulární nekrózou, nekrózou žlučových cest a hyperplazií žlučovodu byly pozorovány u psů léčených po 2 týdny.

U opic byla po dvou týdnech léčby pozorována nefrotoxicita, s ložiskovou mineralizací a dilatací renálních tubulů a tubulární nefrózou. U několika zvířat bylo pozorováno zvýšení dusíku močoviny v krvi (BUN) a kreatininu. U potkanů byla po dávkách  $\geq 6$  mg/kg ve 13týdenní studii pozorována hyperplazie přechodového epitelu renální papily a močového měchýře, beze změn parametrů v séru nebo moči. Při chronické léčbě imatinibem byl pozorován čtenější výskyt oportunních infekcí.

Ve 39týdenní studii u opic nebyla při nejnižší dávce 15 mg/kg, odpovídající přibližně jedné třetině maximální humánní dávky 800 mg stanovené podle tělesného povrchu, stanovena hladina bez nežádoucích účinků -NOAEL (No Observed Adverse Effect Level). U těchto zvířat došlo ke zhoršení normálně potlačené malárie.

Ve studiích *in vitro* na bakteriálních buňkách (Amesův test), na savčích buňkách (myší lymfomové buňky) ani ve studiích *in vivo* u potkanů mikronukleárním testem nebyla zjištěna genotoxicita imatinibu. Pozitivní genotoxický účinek imatinibu byl zjištěn v testu *in vitro* na savčích buňkách (ovariální buňky křečka čínského) na klastogenicitu (chromozomální aberaci) za přítomnosti metabolické aktivace. Dva meziproducty výrobního procesu, které jsou také přítomny ve finálním výrobku, měly pozitivní Amesův test na mutagenicitu. Jeden z těchto meziproductů byl také pozitivní při testování na myších lymfomových buňkách.

Ve studii fertility byla potkaním samcům po dobu 70 dnů před připuštěním podávána dávka 60 mg/kg, která přibližně odpovídá maximální klinické dávce 800 mg/den, stanovené podle tělesného povrchu. Byl zjištěn úbytek hmotnosti varlat a nadvarlat a sníženo procento pohyblivých spermií. Tento účinek nebyl pozorován při dávkách  $\leq 20$  mg/kg. Mírné až střední snížení spermatogeneze bylo také pozorováno u psů po perorálních dávkách  $\geq 30$  mg/kg. Pokud byl imatinib podáván samicím potkanům 14 dnů před připuštěním a až do 6. dne březosti, nebylo ovlivněno ani zabřeznutí ani počet březích samic. Po podávání dávky 60 mg/kg, došlo u samic potkanů k významným postimplantačním ztrátám plodů a snížení počtu živých plodů. Tento účinek nebyl pozorován v dávkách  $\leq 20$  mg/kg.

Ve studii pre a postnatálního vývoje u potkanů po perorálním podání 45 mg/kg/den byl 14. nebo 15. den gestace pozorován rudý výtok z vagíny. Při stejné dávce stoupl počet mrtvě narozených mláďat

stejně jako počet uhynulých po narození mezi 0. až 4. dnem. U mláďat z vrhu F<sub>1</sub>, byla při stejné dávce nižší průměrná tělesná hmotnost od narození až do usmrcení a počet mláďat ve vrhu byl také snížen. Fertilita F<sub>1</sub> nebyla ovlivněna po dávce 45 mg/kg/den, zatímco počet resorbovaných plodů stoupl a klesl počet živě narozených mláďat. Dle hodnocení No Observed Effect Level (NOEL) byla pro mateřská zvířata a F<sub>1</sub> generaci mláďat bezpečná dávka 15 mg/kg/den (jedna čtvrtina maximální lidské dávky 800 mg).

Imatinib byl teratogenní, pokud byl podáván potkanům během organogeneze v dávkách  $\geq 100$  mg/kg, přibližně odpovídající maximální klinické dávce 800 mg/den, stanovené podle tělesného povrchu. Teratogenní účinky zahrnovaly exencefalii nebo encefalokelu, absenci nebo redukci frontálních kostí a absenci parietálních kostí. Tyto účinky nebyly pozorovány při dávkách  $\leq 30$  mg/kg.

V toxikologické studii zaměřené na juvenilní vývoj potkanů (den 10 až 70 post partum) nebyly zjištěny nové cílové orgány ve srovnání se zjištěnými cílovými orgány u dospělých potkanů. V toxikologické studii zaměřené na juvenilní jedince byly pozorovány účinky na růst, zpoždění otevření vaginy a oddělení předkožky při přibližně 0,3 až 2násobku průměrné pediatrické expozice při nejvyšší doporučené dávce 340 mg/m<sup>2</sup>. Dále byla u juvenilních zvířat (ve fázi odstavení) zjištěna mortalita při přibližně 2násobku průměrné pediatrické expozice při nejvyšší doporučené dávce 340 mg/m<sup>2</sup>.

Výsledky 2leté studie kancerogenity u potkanů, kterým byl podáván imatinib v dávkách 15, 30 a 60 mg/kg/den ukázaly statisticky významné snížení délky života u samců při dávce 60 mg/kg/den a u samic při dávce  $\geq 30$  mg/kg/den. Histopatologická vyšetření jako hlavní příčinu smrti nebo důvodu pro utrácení zvířat odhalily kardiomyopatii (u obou pohlaví), chronickou progresivní nefropatii (u samic) a papilomy předkožkové žlázy. Cílovými orgány, pokud se týká neoplastických změn, byly ledviny, močový měchýř, uretra, předkožková a klitoridální žláza, tenké střevo, příštítná tělíska, nadledvinky a nesekretorická část žaludeční stěny.

Byly zaznamenány případy vzniku papilomů/karcinomů předkožkové/klitoridální žlázy při dávce od 30 mg/kg/den a více, což reprezentuje přibližně 0,5násobek dávky 400 mg/den běžně užívané u člověka (podle AUC), nebo 0,3násobek dávky 800 mg/den užívané u člověka, a 0,4násobek dávky 340 mg/m<sup>2</sup>/den u dětí (podle AUC). Dle hodnocení No Observed Effect Level (NOEL) byla bezpečná dávka 15 mg/kg/den. Renální adenom/karcinom a papilom močového měchýře a uretry, adenokarcinomy tenkého střeva, adenomy příštítných tělísek, benigní a maligní medulární tumory nadledvinek a papilomy/karcinomy nesekretorické části žaludeční stěny byly pozorovány při dávce 60 mg/kg/den, což reprezentuje přibližně 1,7násobek dávky 400 mg/den běžně užívané u člověka (podle AUC) nebo dávku 800 mg/den běžně užívané u člověka, a 1,2násobek dávky 340 mg/m<sup>2</sup>/den u dětí (podle AUC). Dle hodnocení No Observed Effect Level (NOEL) byla bezpečná dávka 30 mg/kg/den.

Mechanismus a závažnost těchto nálezů ze studie kancerogenity u potkanů není ještě u člověka objasněn.

Non-neoplastické léze neprokázané v dřívějších předklinických studiích se vyskytovaly v kardiovaskulárním systému, pankreatu, endokrinních orgánech a zubech. Nejdůležitější změny zahrnovaly srdeční hypertrofii a dilataci, vedoucí k příznakům srdeční nedostatečnosti u některých zvířat.

Léčivá látka imatinib představuje environmentální ohrožení pro organismy v sedimentu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro tablety  
Hypromelosa 2910/6 (E464)  
Granulovaná mikrokrytalická celulóza  
Krospovidon  
Kolooidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

Potah tablety  
Hypromelosa 2910/6 (E464)  
Mastek (E553b)  
Polyethylenglykol  
Žlutý oxid železitý (E172)  
Červený oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

PVC/PVdC/Al blistry  
24 měsíců.

Al/Al blistry  
2 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

PVC/PVdC/Al blistry  
Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Al/Al blistry  
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVdC/Al nebo Al/Al blistry.

Balení obsahující 20, 60, 120 nebo 180 potahovaných tablet.

Tablety Imatinib Accord 100 mg jsou navíc k dispozici v perforovaném blistrovém balení (PVC/PVdC/Alu) po jedné dávce v krabičkách o velikostech 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 nebo 180x1 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road

North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
Velká Británie

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/13/845/001-004

EU/1/13/845/005-008

EU/1/13/845/015-019

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

01-07-2013

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Imatinib Accord 400 mg potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje imatinibum 400 mg (jako mesilát).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

### Imatinib Accord 400 mg potahované tablety:

Hnědooranžové, oválné, bikonvexní potahované tablety, s vyraženým „IM“ na jedné straně půlicí rýhy a „T2“ na druhé straně půlicí rýhy a hladké na druhé straně tablety.

Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Imatinib Accord je indikován k léčbě

- dospělých a pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom (bcr-abl) pozitivní (Ph+) chronickou myeloidní leukémií (CML), u kterých není transplantace kostní dřeně považována za léčbu první volby.
- dospělých a pediatrických pacientů s Ph+ CML v chronické fázi onemocnění, u kterých selhala léčba interferonem-alfa, nebo kteří jsou v akcelerované fázi onemocnění nebo v blastické krizi.
- dospělých a pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom pozitivní akutní lymfoblastickou leukémií (Ph+ ALL) doplněnou chemoterapií.
- dospělých pacientů s recidivující nebo refrakterní Ph+ ALL jako monoterapie.
- dospělých pacientů s myelodysplastickým/myeloproliferativním onemocněním (MDS/MPD) spojeným s přeskupením genu receptoru pro růstový faktor trombocytů (PDGFR).
- dospělých pacientů se syndromem pokročilé hypereozinofilie (HES) a/nebo chronickou eozinofilní leukémií (CEL) s přeskupením FIP1L1-PDGFR $\alpha$ .
- dospělých pacientů s inoperabilním dermatofibrosarkomem protuberans (DFSP) a dospělých pacientů s rekurentním a/nebo metastatickým DFSP, kteří nejsou způsobilí operace.

Účinek imatinibu na výsledek transplantace kostní dřeně nebyl stanoven.

U dospělých a dětských pacientů je účinnost imatinibu hodnocena podle stupně celkové hematologické a cytogenetické odpovědi a přežívání bez progresu onemocnění u CML, podle stupně hematologické a cytogenetické odpovědi u Ph+ ALL, MDS/MPD, podle stupně hematologické odpovědi u HES/CEL a podle stupně objektivní odpovědi u dospělých pacientů s inoperabilním a/nebo metastatickým DFSP. Zkušenosti s imatinibem u pacientů s MDS/MPD spojeným se změnou genu receptoru PDGFR jsou velmi omezené (viz bod 5.1). Kromě nově diagnostikované chronické fáze CML nejsou k dispozici žádné kontrolované studie, které by prokázaly klinický přínos nebo prodloužené přežití u těchto uvedených onemocnění.

## 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu by měl zahájit lékař s odpovídajícími zkušenostmi v léčbě pacientů s hematologickými malignitami a maligními sarkomy.

### Dávkování u CML u dospělých pacientů

Doporučená dávka přípravku Imatinib Accord je pro dospělé pacienty v chronické fázi CML 400 mg/den. Chronická fáze CML je definována dosažením všech následujících kritérií: blasty v krvi a kostní dřeni < 15%, basofily v periferní krvi < 20%, trombocyty > 100 x 10<sup>9</sup> /l.

U dospělých pacientů s akcelerovanou fází je doporučená dávka přípravku Imatinib Accord 600 mg/den. Akcelerovaná fáze onemocnění je určena přítomností kteréhokoli z následujících projevů: blasty v krvi nebo kostní dřeni ≥ 15% ale < 30%, blasty a promyelocyty v krvi nebo kostní dřeni ≥ 30% (za předpokladu < 30% blastů), basofily v periferní krvi ≥ 20%, trombocyty < 100 x 10<sup>9</sup> /l bez vztahu k léčbě.

U dospělých pacientů v blastické krizi je **doporučená dávka** imatinibu 600 mg/den. Blastická krize je definována počtem blastů v krvi nebo kostní dřeni ≥ 30 % nebo extramedulárním postižením jiným než hepatosplenomegalii.

Trvání léčby: V klinických studiích pokračovala léčba imatinibem do progresse onemocnění. Efekt zastavení léčby po dosažení kompletní cytogenetické odpovědi nebyl zkoumán.

U pacientů v chronické fázi onemocnění je možno uvažovat o vzestupu dávky ze 400 mg na 600 mg nebo 800 mg, u pacientů s akcelerovanou fází onemocnění nebo v blastické krizi je možné zvýšit dávku ze 600 mg na maximum 800 mg (podáváno 2krát denně 400 mg), při absenci závažných nežádoucích účinků nebo závažné neutropenii či trombocytopenii nesouvisející s leukemií, za následujících okolností: při progresi onemocnění (kdykoliv); pokud nebylo ani po 3 měsících léčby dosaženo uspokojivé hematologické odpovědi; pokud nebylo po 12 měsících léčby dosaženo cytogenetické odpovědi; nebo při ztrátě předtím dosažené hematologické a/nebo cytogenetické odpovědi. Při zvyšování podávané dávky by měli být pacienti pečlivě sledováni pro možnost zvýšeného výskytu nežádoucích účinků při vyšších dávkách.

### Dávkování u CML u dětí

Dávkování pro děti by mělo být stanoveno podle tělesného povrchu (mg/m<sup>2</sup>). Dávka 340 mg/m<sup>2</sup> denně se doporučuje dětem s chronickou fází CML nebo v pokročilé fázi CML (nepřekročit celkovou dávku 800 mg). Lék může být podáván jednou denně nebo může být celková denní dávka rozdělena do dvou částí – jedna ráno a druhá večer. Doporučené dávkování je v současnosti založeno na malém počtu dětských pacientů (viz body 5.1 a 5.2). S léčbou dětí do 2 let věku nejsou zkušenosti.

U dětí je možno uvažovat o vzestupu dávky z 340 mg/m<sup>2</sup> denně na 570 mg/m<sup>2</sup> denně (nepřekročit celkovou dávku 800 mg) při absenci závažných nežádoucích účinků nebo závažné neutropenii či trombocytopenii nesouvisející s leukemií za následujících okolností: při progresi onemocnění (kdykoliv), pokud nebylo ani po 3 měsících léčby dosaženo uspokojivé hematologické odpovědi, pokud nebylo po 12 měsících léčby dosaženo cytogenetické odpovědi, nebo při ztrátě před tím dosažené hematologické a/nebo cytogenetické odpovědi. Při zvyšování podávané dávky by měli být pacienti pečlivě sledováni pro možnost zvýšeného výskytu nežádoucích účinků při vyšších dávkách.

### Dávkování u Ph+ ALL u dospělých pacientů

U dospělých pacientů s Ph+ ALL je doporučená dávka imatinibu 600 mg/den. Hematologičtí odborníci pro léčbu tohoto onemocnění by měli terapii sledovat během všech fází péče.

Léčebný režim: Podle dosavadních údajů byla prokázána účinnost a bezpečnost imatinibu u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou Ph+ ALL, pokud se podával v dávce 600 mg/den v kombinaci



s chemoterapií v indukční fázi, v konsolidační a udržovací fázi po chemoterapii (viz bod 5.1). Délka léčby imatinibu se může lišit s vybraným léčebným programem, ale obecně delší expozice imatinibu přináší lepší výsledky.

Pro dospělé pacienty s recidivující nebo refrakterní Ph+ ALL je monoterapie imatinibem při dávce 600 mg/den bezpečná, účinná a může být podávána, dokud se neobjeví progresse onemocnění.

#### Dávkování u Ph+ ALL u dětí

Dávkování pro děti má být stanoveno podle tělesného povrchu (mg/m<sup>2</sup>). U dětí s Ph+ ALL se doporučuje dávka 340 mg/m<sup>2</sup> denně (nepřekročit celkovou dávku 600 mg).

#### Dávkování u MDS/MPD

U dospělých pacientů s MDS/MPD je doporučená dávka přípravku Imatinib Accord 400 mg/den.

Trvání léčby: V jediné dosud provedené klinické studii pokračovala léčba imatinibem do progresse onemocnění (viz bod 5.1). V čase analýzy byl medián trvání léčby 47 měsíců (24 dnů – 60 měsíců).

#### Dávkování u HES/CEL

U dospělých pacientů s HES/CEL je doporučená dávka přípravku Imatinib Accord 100 mg/den.

Zvýšení dávky ze 100 mg na 400 mg lze zvažovat při absenci nežádoucích účinků léčiva, a jestliže je při hodnocení léčby prokázána nedostatečná odpověď na léčbu.

Léčba by měla pokračovat tak dlouho, dokud je pro pacienta přínosná.

#### Dávkování u DFSP

U dospělých pacientů s DFSP je doporučená dávka imatinibu 800 mg/den.

#### Úprava dávkování pro nežádoucí účinky

##### *Nehematologické nežádoucí účinky*

Jestliže se při léčbě imatinibem vyskytnou závažné nehematologické nežádoucí účinky, musí být léčba do jejich zvládnutí přerušena. Potom může být léčba přiměřeně obnovena v závislosti na počáteční závažnosti příhody.

Při zvýšení hladiny bilirubinu > 3násobek stanoveného horního limitu normálu (IULN) nebo při zvýšení hladin jaterních transamináz > 5násobek IULN by měla být léčba imatinibem přerušena, dokud se hladiny bilirubinu nevrátí k < 1,5násobku IULN a hladiny transamináz k < 2,5násobku IULN. Léčba imatinibem potom může pokračovat nižšími denními dávkami. U dospělých by měla být dávka snížena ze 400 na 300 mg nebo ze 600 na 400 mg nebo z 800 mg na 600 mg a u dětí ze 340 na 260 mg/m<sup>2</sup>/den.

##### *Hematologické nežádoucí účinky*

Při závažné neutropenii nebo trombocytopenii se doporučuje snížení dávky nebo přerušování léčby tak, jak je uvedeno v následující tabulce.

Úprava dávkování při neutropenii nebo trombocytopenii:

HES/CEL (zahajovací dávka 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l a/nebo krevní destičky < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Přerušete podávání přípravku Imatinib Accord, dokud není ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l a krevní destičky ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l. 2. Obnovte léčbu přípravkem Imatinib Accord na úroveň předchozí dávky (tj. před vážnými nežádoucími účinky).
Chronická fáze CML, MDS/MPD (zahajovací dávka 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l a/nebo krevní destičky	1. Přerušete podávání přípravku Imatinib Accord, dokud není ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l a

HES/CEL (dávka 400 mg)	$< 50 \times 10^9/l$	<p>krevní destičky <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Obnovte léčbu přípravkem Imatinib Accord na úroveň předchozí dávky (tj. před vážnými nežádoucími účinky).</li> <li>3. V případě opakování ANC <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> a/nebo krevních destiček <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>, opakujte bod 1 a léčbu přípravkem Imatinib Accord obnovte sníženou dávkou 300 mg.</li> </ol>
Chronická fáze CML u dětí (dávka $340 \text{ mg/m}^2$ )	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ a/nebo krevní destičky $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Přerušete podávání přípravkem Imatinib Accord, dokud není ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> a krevní destičky <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>2. Obnovte léčbu přípravkem Imatinib Accord na úroveň předchozí dávky (tj. před vážnými nežádoucími účinky).</li> <li>3. V případě opakování ANC <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> a/nebo krevních destiček <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>, opakujte bod 1 a léčbu přípravkem Imatinib Accord obnovte sníženou dávkou <math>260 \text{ mg/m}^2</math>.</li> </ol>
Akcelerovaná fáze CML a blastická krize a Ph+ ALL (počáteční dávka 600 mg)	<sup>a</sup> ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ a/nebo krevní destičky $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zjistěte, zda cytopenie souvisí s leukemií (aspirací kostní dřeně nebo biopsií).</li> <li>2. Pokud cytopenie nesouvisí s leukemií, snižte dávku přípravku Imatinib Accord na 400 mg.</li> <li>3. Pokud cytopenie přetrvává po 2 týdny, snižte dále dávku na 300 mg.</li> <li>4. Pokud cytopenie přetrvává po 4 týdny a stále nesouvisí s leukemií, přerušete podávání přípravku Imatinib Accord, dokud není ANC <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> a krevní destičky <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>, potom obnovte léčbu dávkou 300 mg.</li> </ol>
Akcelerovaná fáze CML a blastická krize u dětí (počáteční dávka $340 \text{ mg/m}^2$ )	<sup>a</sup> ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ a/nebo krevní destičky $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zjistěte, zda cytopenie souvisí s leukemií (aspirací kostní dřeně nebo biopsií).</li> <li>2. Pokud cytopenie nesouvisí s leukemií, snižte dávku přípravku Imatinib Accord na <math>260 \text{ mg/m}^2</math>.</li> <li>3. Pokud cytopenie přetrvává po 2 týdny, snižte dále dávku na <math>200 \text{ mg/m}^2</math>.</li> <li>4. Pokud cytopenie přetrvává po 4 týdny a stále nesouvisí s leukemií, přerušete podávání přípravku Imatinib Accord, dokud není ANC <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> a krevní destičky <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>, potom obnovte léčbu dávkou <math>200 \text{ mg/m}^2</math>.</li> </ol>

DFSP (při dávce 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l a/nebo krevní destičky < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Přerušete podávání přípravku Imatinib Accord, dokud není ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l a krevní destičky ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Obnovte léčbu přípravkem Imatinib Accord v dávce 600 mg.</li> <li>3. V případě opakování ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l a/nebo krevních destiček &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, opakujte bod 1 a léčbu přípravkem Imatinib Accord obnovte se sníženou dávkou 400 mg.</li> </ol>
ANC = absolutní počet neutrofilů <sup>a</sup> výskyt nejméně po 1 měsíci léčby		

#### Zvláštní populace

**Jaterní nedostatečnost:** Imatinib je metabolizován především játry. Pacientům s mírnou, středně těžkou nebo těžkou dysfunkcí jater by měla být podávána minimální doporučená dávka 400 mg denně. Dávka může být snížena, pokud není tolerována (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Klasifikace dysfunkce jater:

Dysfunkce jater	Vyšetření jaterních funkcí
Mírná	Celkový bilirubin: = 1,5 ULN AST: > ULN (může být normální nebo < ULN, pokud celkový bilirubin je > ULN)
Středně těžká	Celkový bilirubin: > 1,5–3,0 ULN AST: jakákoliv
Těžká	Celkový bilirubin: > 3–10 ULN AST: jakákoliv

ULN = horní hranice normy

AST = aspartátaminotransferáza

**Ledvinná nedostatečnost:** U pacientů s dysfunkcí ledvin nebo u dialyzovaných pacientů má být použita počáteční minimální dávka 400 mg denně. U těchto pacientů se však doporučuje opatrnost. Pokud dávka není tolerována, může být snížena. Pokud je tolerována, může být v případě nedostatečné účinnosti zvýšena (viz bod 4.4 a 5.2).

**Starší lidé:** U starších lidí nebyla farmakokinetika imatinibu cíleně studována. V klinických studiích, které zahrnovaly 20 % pacientů ve věku 65 let a starších, nebyly u dospělých pacientů pozorovány významné rozdíly ve farmakokinetice v závislosti na věku. U starších lidí není nutné doporučovat zvláštní dávkování.

**Použití u dětí:** Nejsou žádné zkušenosti s podáváním u dětí s CML mladších než 2 roky a u dětí s Ph+ ALL mladších než 1 rok (viz bod 5.1). Zkušenosti u dětí s MDS/MPD, DFSP a HES/CEL jsou velmi omezené.

Bezpečnost a účinnost imatinibu u dětí mladších než 18 let s MDS/MPD, DFSP a HES/CEL nebyla v klinických studiích stanovena. V současnosti dostupné publikované údaje jsou shrnuty v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

#### Způsob podání

Předepsaná dávka by měla být podávána perorálně s jídlem a zapijena velkou sklenicí vody, aby se minimalizovalo riziko gastrointestinálního podráždění. Dávky 400 mg nebo 600 mg by měly být podávány jednou denně, zatímco dávka 800 mg by měla být podávána rozděleně na 400 mg dvakrát denně ráno a večer.

Pro pacienty, kteří nemohou polykat celé potahované tablety, je možné rozpustit tablety ve sklenici minerální vody nebo v jablečném džusu. Požadovaný počet tablet by měl být umístěn do odpovídajícího množství nápoje (přibližně 50 ml na 100 mg tablety a 200 ml na 400 mg tablety) a zamíchán lžičkou. Suspenze má být podána ihned po úplném rozpuštění tablet(y).

### 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Pokud je imatinib podáván společně s jinými léčivými přípravky, je možné očekávat é interakce. Při užívání imatinibu s inhibitory proteáz, azolovými antimykotiky, některými makrolidy (viz bod 4.5), substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým rozpětím (např. cyklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfanadin, bortezomib, docetaxel, chinidin) nebo warfarinem a jinými deriváty kumarinu je nutné dbát opatrnosti (viz bod 4.5).

Souběžné užívání imatinibu a léčivých přípravků, které indukují CYP3A4 (např. dexamethason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital nebo *Hypericum perforatum*, také známé jako třezalka tečkovaná) mohou významně snižovat hladinu imatinibu a potenciálně zvyšovat riziko selhání léčby. Proto by se mělo zabránit souběžnému užívání silných induktorů CYP3A4 a imatinibu (viz bod 4.5).

#### Hypotyreóza

Během léčby imatinibem byly hlášeny klinické případy hypotyreózy u pacientů, kterým byla provedena tyreoidektomie a kteří byli substitučně léčeni levothyroxinem (viz bod 4.5). U těchto pacientů je třeba důkladně kontrolovat hladiny tyreotropního hormonu (TSH).

#### Hepatotoxicita

Imatinib je metabolizován převážně játry a pouze 13 % je vylučováno ledvinami. U pacientů s dysfunkcí jater (mírnou, středně závažnou nebo závažnou) by měl být pečlivě sledován počet krevních elementů v periferní krvi a jaterní enzymy (viz body 4.2, 4.8 a 5.2). Je nutné si uvědomit, že pacienti s GIST mohou mít jaterní metastázy, které mohou vést ke zhoršení jaterních funkcí.

Při léčbě imatinibem byly pozorovány případy jaterního poškození včetně jaterního selhání a jaterní nekrózy. Pokud bylo podávání imatinibu kombinováno s vysokodávkovými chemoterapeutickými režimy, byl zjištěn nárůst závažných jaterních reakcí. Jaterní funkce by měly být pečlivě monitorovány, jestliže se imatinib kombinuje s chemoterapeutickými režimy, o kterých je také známo, že bývají spojeny s poruchou jaterních funkcí (viz bod 4.5 a 4.8).

#### Retence tekutin

Výskyt závažné retence tekutin (pleurální výpotek, edém, plicní edém, ascites, povrchový edém) byl hlášen přibližně u 2,5 % nově diagnostikovaných pacientů s CML užívajících imatinib. Proto se velice doporučuje pravidelné vážení pacientů. Neočekávaný, rychlý nárůst tělesné hmotnosti by měl být pečlivě vyšetřen, a pokud je to nezbytné, měla by být zavedena příslušná podpurná a léčebná opatření. V klinických studiích byl zvýšený výskyt těchto příhod u starších lidí a u pacientů se srdečním onemocněním v anamnéze. Proto je nutné pacientům se srdeční dysfunkcí věnovat zvýšenou pozornost.

#### Pacienti se srdečním onemocněním

Pacienti se srdečním onemocněním, s rizikovými faktory vzniku srdečního selhání nebo renálním selháním v anamnéze by měli být pečlivě sledováni, a každý pacient s příznaky nebo projevy shodnými s příznaky srdečního nebo renálního selhání by mělo být vyšetřen a léčen.

U pacientů s hypereosinofilním syndromem (HES) s okultní infiltrací HES buněk do myokardu byly ojedinělé případy kardiogenního šoku či dysfunkce levé komory spojeny s degranulací HES buněk po zahájení léčby imatinibem. Dle hlášení byl stav reverzibilní při podávání systémových kortikosteroidů, zavedení opatření k podpoře cirkulace a dočasném vysazení imatinibu. Protože byly hlášeny méně časté kardiální nežádoucí účinky při podávání imatinibu, mělo by být před zahájením léčby pečlivě zváženo stanovení prospěchu/rizika léčby imatinibem u pacientů s HES/CEL.

Myelodysplastické/myeloproliferativní onemocnění se změnou genu receptoru PDGFR by mohlo být spojeno s vysokými hladinami eosinofilů. Proto by se mělo před podáním imatinibu pacientům s HES/CEL a pacientům s MDS/MPD spojeným s vysokými hladinami eosinofilů zvážit vyšetření odborníkem kardiologem, provedení echokardiogramu a stanovení troponinu v séru. Pokud je výsledek kteréhokoli vyšetření abnormální, mělo by být zváženo vyšetření odborníkem kardiologem a profylaktické podávání systémových kortikosteroidů (1-2 mg/kg) po dobu jednoho až dvou týdnů souběžně se zahájením léčby imatinibem.

#### Gastrointestinální krvácení

Ve studii u pacientů s inoperabilním a/nebo metastatickým GIST bylo hlášeno jak gastrointestinální, tak i intratumorózní krvácení (viz bod 4.8). Na základě dostupných údajů nebyly identifikovány žádné predispoziční faktory (např. velikost nádoru, lokalizace nádoru, poruchy koagulace), které by zařadily pacienty s GIST do skupiny s vyšším rizikem kteréhokoli typu krvácení. Protože je zvýšená vaskularizace a sklon ke krvácivosti součástí povahy a klinického průběhu GIST, měl by být u všech pacientů použit standardní postup pro monitorování a zvládnutí krvácení.

V postmarketingovém období byla u pacientů s CML, ALL a jinými onemocněními hlášena také gastrická antrální vaskulární ektázie (GAVE), vzácný typ gastrointestinálního krvácení (viz bod 4.8). V případě potřeby může být léčba přípravkem Imatinib Accord ukončena.

#### Syndrom nádorového rozpadu

Před započítím léčby imatinibem je doporučena úprava klinicky významné dehydratace a léčba vysokých hladin kyseliny močové z důvodu možného výskytu syndromu nádorového rozpadu (TLS) (viz bod 4.8).

#### Reaktivace hepatitidy B

U pacientů, kteří jsou chronickými nosiči hepatitidy B, dochází k reaktivaci po zahájení léčby inhibitory tyrosinkinázy bcr-abl. Některé případy vyústily v akutní selhání jater nebo ve fulminantní hepatitidu vedoucí k transplantaci jater nebo došlo k úmrtí pacienta.

Před zahájením léčby přípravkem Imatinib Accord mají být pacienti vyšetřeni na infekci HBV. Před zahájením léčby u pacientů s pozitivní sérologií hepatitidy B (včetně těch s aktivním onemocněním) a u pacientů, u kterých v průběhu léčby vyjde pozitivní test infekce HBV, je třeba se obrátit na odborníky na onemocnění jater a léčbu hepatitidy B. Nosiči HBV, kteří potřebují léčbu přípravkem Imatinib Accord, mají být po celou dobu léčby a několik měsíců po jejím ukončení pečlivě sledováni s ohledem na možný výskyt známek a příznaků aktivní infekce HBV (viz bod 4.8).

#### Laboratorní testy

Během léčby imatinibem musí být pravidelně vyšetřován kompletní krevní obraz. Léčba imatinibem u pacientů s CML byla doprovázena výskytem neutropenie nebo trombocytopenie. Avšak výskyt těchto cytopenií pravděpodobně souvisí se stádiem léčeného onemocnění a byl častější u pacientů s akcelerovanou fází CML nebo v blastické krizi než u pacientů s chronickou fází CML. Léčba imatinibem může být přerušena nebo dávky mohou být sníženy, jak je doporučeno viz bod 4.2.

U pacientů užívajících imatinib by měly být pravidelně monitorovány jaterní funkce (transaminázy, bilirubin, alkalická fosfatáza).

U pacientů s poruchou renálních funkcí je expozice imatinibem v plazmě patrně vyšší, než u pacientů

s normální funkcí ledvin, pravděpodobně v důsledku zvýšené hladiny alfa-acid glycoproteinu (AGP) a vazby imatinibu na proteiny u těchto pacientů. Pacientům s renální nedostatečností by se měla podávat minimální zahajovací dávka. Pacienti se závažnou renální nedostatečností by měli být léčeni s opatrností. Pokud není dávka imatinibu tolerována, může být snížena (viz body 4.2 a 5.2).

Dlouhodobá léčba imatinibem může být spojená s klinicky významným omezením renálních funkcí. Proto mají být renální funkce před zahájením léčby imatinibem vyhodnoceny a během léčby pečlivě sledovány, pozornost má být věnována pacientům, u nichž se projevují rizikové faktory pro renální dysfunkci. Pokud je zjištěna renální dysfunkce, musí být předepsána vhodná opatření a léčba, která je v souladu se standardními léčebnými doporučeními.

#### Pediatrická populace

U dětí a jedinců v prepubertálním věku (preadolescentů) užívajících imatinib byly hlášeny případy retardace růstu. Dlouhodobé účinky prodloužené léčby imatinibem na růst dětí nejsou známy. Proto je doporučeno pečlivé sledování růstu dětí léčených imatinibem (viz bod 4.8).

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Léčivé látky, které mohou zvyšovat koncentraci imatinibu v plazmě:

Látky, které inhibují aktivitu izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450 (např. inhibitory proteáz jako je indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sachinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azolová antimykotika zahrnující ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol; některé makrolidy jako je erythromycin, klarithromycin a telithromycin) by mohly snižovat metabolismus a zvyšovat koncentraci imatinibu. Při souběžné jednotlivé dávce ketokonazolu (inhibitoru CYP3A4) zdravým jedincům bylo pozorováno významné zvýšení účinku imatinibu (průměrná  $C_{max}$  imatinibu vzrostla o 26 % a AUC o 40 %). Při podávání imatinibu s inhibitory skupiny CYP3A4 je nutná opatrnost.

#### Léčivé látky, které mohou snižovat koncentraci imatinibu v plazmě:

Látky, které indukují aktivitu CYP3A4 (např. dexamethason, fenytoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenytoin, primidon nebo *Hypericum perforatum*, známé také jako třezalka tečkovaná) mohou významně snižovat působení imatinibu a potenciálně zvyšovat riziko selhání léčby. Předchozí léčba opakovaným podáním rifampicinu 600 mg následovaná jednorázovou dávkou 400 mg imatinibu měla za následek snížení  $C_{max}$  nejméně o 54 % a  $AUC_{(0-\infty)}$  o 74 % ve srovnání s hodnotami bez předchozí léčby rifampicinem. Podobné výsledky byly pozorovány u pacientů s maligními gliomy, kteří byli léčeni imatinibem a užívali antiepileptické léky (EIAEDs) jako např. karbamazepin, oxkarmazepin a fenytoin, které indukovaly příslušné jaterní enzymy. Došlo ke snížení AUC imatinibu v plazmě o 73 % oproti pacientům, kteří neužívali EIAEDs. Mělo by se zabránit souběžnému užívání rifampicinu nebo jiných silných induktorů CYP3A4 a imatinibu.

#### Léčivé látky, jejichž koncentrace v plazmě by mohla být ovlivněna imatinibem

Imatinib zvyšuje průměrnou  $C_{max}$  simvastatinu 2krát a AUC simvastatinu (CYP3A4 substrát) 3,5krát, což znamená, že je CYP3A4 inhibován imatinibem. Při podávání imatinibu se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým oknem se proto doporučuje opatrnost (např. cyklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel a chinidin). Imatinib může zvyšovat plazmatickou koncentraci jiných léků metabolizovaných CYP3A4 (např. triazolo-benzodiazepinů, dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů, některých inhibitorů HMG-CoA reduktázy, tj. statinů atd.).

Vzhledem ke známému zvýšenému riziku krvácení spojenému s užíváním imatinibu (např. hemoragie) by měli pacienti vyžadující antikoagulační léčbu místo kumarinových derivátů, jako je warfarin, dostávat nízkomolekulární nebo standardní heparin.

*In vitro* imatinib inhibuje aktivitu izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450 v koncentraci podobné té, která ovlivňuje aktivitu CYP3A4. Imatinib v dávce 400 mg dvakrát denně působil inhibičně na metabolismus metoprololu zprostředkovaný CYP2D6; došlo ke zvýšení  $C_{max}$  a AUC metoprololu o

přibližně 23 % (90% CI [1,16-1,30]). Zdá se, že při souběžném podávání imatinibu se substráty CYP2D6 není nutno upravovat dávkování, doporučuje se však věnovat zvýšenou pozornost substrátům CYP2D6 s úzkým terapeutickým oknem, jako je např. metoprolol. U pacientů léčených metoprololem je nutno zvážit klinické monitorování.

*In vitro* imatinib inhibuje O-glukuronidaci paracetamolu s  $K_i$  hodnotou 58,5 mikromol/l. Tato inhibice nebyla zjištěna po podání imatinibu 400 mg a paracetamolu 1000 mg *in vivo*. Vyšší dávky imatinibu a paracetamolu nebyly studovány.

Obezřetnost by proto měla být uplatněna při souběžném užívání vyšších dávek imatinibu a paracetamolu.

U pacientů s tyreoidektomií léčených levothyroxinem, může být plazmatická expozice levothyroxinu snížena, pokud se podává spolu s imatinibem (viz bod 4.4). Proto se doporučuje opatrnost. Nicméně mechanismus pozorované interakce v současnosti není znám.

U pacientů s Ph+ ALL existují klinické zkušenosti souběžného podávání imatinibu a chemoterapie (viz bod 5.1), avšak lékové interakce mezi imatinibem a chemoterapeutickými režimy nejsou dobře známy. Nežádoucí účinky imatinibu jako jaterní toxicita, myelosuprese a další se mohou zvyšovat, podle hlášení souběžné užívání s L-asparaginázou by mohlo být spojeno se zvýšením jaterní toxicity (viz bod 4.8). Proto je třeba zvláštní opatrnosti, pokud se imatinib užívá v kombinaci.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku

Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno užívání účinné antikoncepce během léčby.

##### Těhotenství

K dispozici jsou omezené údaje o podávání imatinibu těhotným ženami. Po uvedení přípravku na trh byly u žen užívajících imatinib hlášeny případy spontánních potratů a vrozených vad u narozených dětí. Studie na zvířatech však prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro plod není známo. Imatinib lze v těhotenství použít pouze pokud je to nezbytně nutné. Pokud je během těhotenství užíván, pacientka musí být informována o možném riziku pro plod.

##### Kojení

O vylučování imatinibu do mateřského mléka jsou jen omezené informace. Studie na dvou kojících ženách ukázaly, že jak imatinib, tak jeho aktivní metabolit může být vylučován do mateřského mléka. Koeficient mléko/plazma imatinibu a jeho metabolitu zkoumaný u jedné pacientky byl stanoven 0,5 pro imatinib a 0,9 pro jeho metabolit, což nasvědčuje zvýšenému vylučování metabolitu do mléka. Zvážíme-li kombinovanou koncentraci imatinibu a jeho metabolitu a maximální denní příjem mléka kojenci, byla by očekávaná celková expozice nízká (přibližně 10 % terapeutické dávky). Nicméně, jelikož účinky expozice nízké dávce imatinibu u kojenců nejsou známy, neměly by ženy užívající imatinib kojit.

##### Fertilita

Fertilita u samců a samic potkanů nebyla v neklinických studiích ovlivněna (viz bod 5.3). Studie u pacientů užívajících Imatinib Accord zabývající se jeho účinky na fertilitu a spermatogenezi nebyly provedeny. Pacienti, kteří se obávají o svou fertilitu během léčby přípravkem Imatinib Accord, by se měli poradit se svým lékařem.

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Pacienti by měli být upozorněni, že se u nich mohou během léčby imatinibem vyskytnout nežádoucí účinky, jako jsou závratě, neostré vidění nebo ospalost. Proto se při řízení nebo obsluze strojů doporučuje zvýšená opatrnost.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

U pacientů s pokročilým stadiem malignit se může vyskytovat řada různorodých zdravotních potíží vyvolaných základním onemocněním, jeho progresí nebo množstvím souběžně užívaných léčivých přípravků, což ztěžuje stanovení příčinné souvislosti výskytu nežádoucích účinků.

Během klinického hodnocení léku u CML musela být z důvodu nežádoucích účinků, které byly v příčinné souvislosti s podáváním léku, léčba přerušena pouze u 2,4 % nově diagnostikovaných pacientů, u 4 % pacientů v pozdní chronické fázi po selhání léčby interferonem, u 4 % pacientů v akcelerované fázi po selhání léčby interferonem a u 5 % pacientů v blastické krizi po selhání léčby interferonem. U pacientů s GIST bylo podávání hodnoceného léku přerušeno pro nežádoucí účinky související s lékem u 4 % pacientů.

Nežádoucí účinky byly ve všech indikacích podobné, s výjimkou dvou reakcí. U pacientů s CML byla častěji pozorována myelosuprese než u pacientů s GIST, pravděpodobně způsobené základním onemocněním. Ve studii u pacientů s inoperabilním a/nebo metastatickým GIST se u 7 (5 %) pacientů vyskytl CTC stupeň 3/4 GI krvácení (3 pacienti), krvácení do nádoru (3 pacienti) nebo obojí (1 pacient). Lokalizace GI nádorů může být zdrojem krvácení do zažívacího traktu (viz bod 4.4). Krvácení do zažívacího traktu nebo z nádoru může být někdy velmi vážné, v některých případech až fatální. Nejčastěji hlášené ( $\geq 10\%$ ) nežádoucí reakce vyvolané lékem v obou souborech byly mírná nauzea, zvracení, průjem, bolesti břicha, únava, svalové bolesti, svalové křeče a vyrážka. Povrchové otoky byly společným nálezem ve všech studiích a byly popisovány hlavně jako otoky kolem očí nebo otoky dolních končetin. Tyto otoky však byly jen vzácně závažné a bylo možné je zvládnout diuretiky, jinou podpůrnou léčbou nebo snížením dávky imatinibu.

Pokud se imatinib kombinoval s vysokou dávkou chemoterapie u pacientů s Ph+ ALL, byla pozorována přechodná jaterní toxicita ve formě zvýšení transamináz a hyperbilirubinemie. Při použití omezených údajů z bezpečnostních databází se dosud hlášené nežádoucí účinky u dětí shodují se známým bezpečnostním profilem u dospělých pacientů s Ph+ ALL. Databáze týkající se bezpečnosti u dětí s Ph+ ALL je velmi omezená, protože nebyly zjištěné nové bezpečnostní události.

Různorodé nežádoucí účinky, jako je pleurální výpotek, ascites, plicní edém a rychlý přírůstek tělesné hmotnosti s nebo bez superficiálních otoků, je možné souhrnně popsat jako „retence tekutin“. Tyto nežádoucí reakce je možné obvykle zvládnout dočasným vysazením imatinibu a diuretiky a jinou vhodnou podpůrnou léčbou. Avšak některé z těchto reakcí mohou být velmi závažné nebo život ohrožující a několik pacientů s blastickou krizí zemřelo s komplexním klinickým nálezem zahrnujícím pleurální výpotek, městnavé srdeční selhání a selhání ledvin. V klinických studiích nebyly u dětí pozorovány specificky odlišné nežádoucí účinky.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky, které se vyskytly častěji než v ojedinělých případech, jsou uvedeny níže podle orgánové klasifikace a frekvence výskytu. Kategorie frekvencí výskytu jsou definovány podle následujících pravidel jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle četnosti od nejčastějších.

Nežádoucí účinky a četnost jejich výskytu jsou uvedené v Tabulce 1.



**Tabulka 1 Přehled nežádoucích účinků v tabulce**

<b>Infekce a infestace</b>	
<i>Méně časté:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngitida, pneumonie <sup>1</sup> , sinusitida, celulitida, infekce horních cest dýchacích, chřipka, infekce močových cest, gastroenteritida, sepse
<i>Vzácné:</i>	Plísňové infekce
<i>Není známo:</i>	Reaktivace hepatitidy B *
<b>Poruchy imunitního systému</b>	
<i>Není známo:</i>	Anafylaktický šok*
<b>Novotvary benigní, maligní, a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b>	
<i>Vzácné:</i>	Syndrom nádorového rozpadu
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
<i>Velmi časté:</i>	Neutropenie, trombocytopenie, anemie
<i>Časté:</i>	Pancytopenie, febrilní neutropenie
<i>Méně časté:</i>	Trombocytémie, lymfopenie, útlum kostní dřeně, eozinofilie, lymfadenopatie
<i>Vzácné:</i>	Hemolytická anemie
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
<i>Časté:</i>	Anorexie
<i>Méně časté:</i>	Hypokalemie, zvýšená chuť k jídlu, hypofosfatemie, snížená chuť k jídlu, dehydratace, dna, hyperurikemie, hyperkalcemie, hyperglykemie, hyponatremie
<i>Vzácné:</i>	Hyperkalemie, hypomagnezémie
<b>Psychiatrické poruchy</b>	
<i>Časté:</i>	Nespavost
<i>Méně časté:</i>	Deprese, snížení libida, úzkost
<i>Vzácné:</i>	Stav zmatenosti
<b>Poruchy nervového systému</b>	
<i>Velmi časté:</i>	Bolesti hlavy <sup>2</sup>
<i>Časté:</i>	Závratě, parestezie, porucha chutě, hypestezie
<i>Méně časté:</i>	Migréna, somnolence, synkopa, periferní neuropatie, zhoršení paměti, ischias, syndrom neklidných nohou, třes, mozkové krvácení
<i>Vzácné:</i>	Zvýšený intrakraniální tlak, křeče, optická neuritida
<i>Není známo:</i>	Cerebrální edém*
<b>Poruchy oka</b>	
<i>Časté:</i>	Otok očních víček, zvýšené slzení, krvácení do spojivky, konjunktivitida, syndrom suchého oka, rozmazané vidění
<i>Méně časté:</i>	Podráždění očí, bolesti očí, edém očnice, krvácení do bělimy, krvácení do sítnice, blefaritida, makulární edém
<i>Vzácné:</i>	Katarakta, glaukom, papilloedém
<i>Není známo:</i>	Krvácení do sklivce*
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
<i>Méně časté:</i>	Vertigo, tinitus, ztráta sluchu
<b>Srdeční poruchy</b>	
<i>Méně časté:</i>	Palpitace, tachykardie, městnavé srdeční selhání <sup>3</sup> , plicní edém
<i>Vzácné:</i>	Arytmie, atriální fibrilace, srdeční zástava, infarkt myokardu, angina pectoris, perikardiální výpotek
<i>Není známo:</i>	Perikarditida*, srdeční tamponáda*
<b>Cévní poruchy<sup>4</sup></b>	
<i>Časté:</i>	Zrudnutí, krvácení
<i>Méně časté:</i>	Hypertenze, hematoma, subdurální hematoma, periferní chlad, hypotenze,

	Raynaudův fenomén
<i>Není známo:</i>	Trombóza/embolie*
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>	
<i>Časté:</i>	Dušnost, krvácení z nosu, kašel
<i>Méně časté:</i>	Pleurální výpotek <sup>5</sup> , bolesti hrtnu/hltanu, faryngitida
<i>Vzácné:</i>	Bolest pohrudnice, plicní fibróza, plicní hypertenze, krvácení do plic
<i>Není známo:</i>	Akutní respirační selhání <sup>10*</sup> , intersticiální plicní onemocnění*
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
<i>Velmi časté:</i>	Nauzea, průjem, zvracení, dyspepsie, bolesti břicha <sup>6</sup>
<i>Časté:</i>	Nadýmání, vzednutí břicha, gastro-ezofageální reflux, zácpa, sucho v ústech, gastritida
<i>Méně časté:</i>	Stomatitida, ulcerace v ústech, gastrointestinální krvácení <sup>7</sup> , říhání, meléna, ezofagitida, ascites, žaludeční ulcerace, hematemeze, cheilitida, dysfagie, pankreatitida
<i>Vzácné:</i>	Kolitida, ileus, zánětlivé střevní onemocnění
<i>Není známo:</i>	Ileus/neprůchodnost střev*, gastrointestinální perforace*, divertikulitida*, gastrická antrální vaskulární ektázie (GAVE)*
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>	
<i>Časté:</i>	Zvýšení jaterních enzymů
<i>Méně časté:</i>	Hyperbilirubinemie, hepatitida, žloutenka
<i>Vzácné:</i>	Jaterní selhání <sup>8</sup> , jaterní nekróza
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáně</b>	
<i>Velmi časté:</i>	Periorbitální edém, dermatitida/ekzém/vyrážka
<i>Časté:</i>	Pruritus, otok obličeje, suchá pleť, erytém, alopecie, noční pocení, reakce fotosensitivity
<i>Méně časté:</i>	Pustulózní vyrážka, zhmožděniny, zvýšené pocení, urtikarie, ekchymóza, zvýšená tendence k tvorbě podlitin, hypotrichóza, hypopigmentace kůže, exfoliativní dermatitida, lámání nehtů, folikulitida, petechie, lupénka, purpura, hyperpigmentace kůže, výsev puchýřků
<i>Vzácné:</i>	Akutní febrilní neutrofilní dermatóza (Sweet's syndrome), ztráta barvy nehtů, angioneurotický edém, puchýřkovitá vyrážka, multifonní erytém, leukocytoklastická vaskulitida, Stevens-Johnsonův syndrom, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)
<i>Není známo:</i>	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie*, lichenoidní keratóza*, lichen planus*, toxická epidermální nekrolýza*, poléková vyrážka s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)*
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>	
<i>Velmi časté:</i>	Svalové křeče a záchvaty křečí, muskuloskeletární bolesti včetně myalgie, artralgie, bolesti kostí <sup>9</sup>
<i>Časté:</i>	Otoky kloubů
<i>Méně časté:</i>	Kloubní a svalová ztuhlost
<i>Vzácné:</i>	Svalová slabost, artritida, rabdomyolýza/myopatie
<i>Není známo:</i>	Avaskulární nekróza/nekróza proximálního konce femuru*, retardace růstu u dětí*
<b>Poruchy ledvin a močových cest</b>	
<i>Méně časté:</i>	Bolesti ledvin, hematurie, akutní selhání ledvin, zvýšená frekvence močení
<i>Není známo:</i>	Chronické selhání ledvin
<b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>	
<i>Méně časté:</i>	Gynekomastie, erektilní dysfunkce, menoragie, nepravidelná menstruace, poruchy sexuální funkce, bolesti bradavek, zvětšení prsou, edém skrota
<i>Vzácné:</i>	Hemoragické žluté tělísko/hemoragické cysty na vaječnicích
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	

<i>Velmi časté:</i>	Zadržování tekutin a edém, únava
<i>Časté:</i>	Slabost, pyrexie, anasarka, zimnice, ztuhlost
<i>Méně časté:</i>	Bolest na hrudi, malátnost
<b>Vyšetření</b>	
<i>Velmi časté:</i>	Zvýšení tělesné hmotnosti
<i>Časté:</i>	Snížení tělesné hmotnosti
<i>Méně časté:</i>	Zvýšení koncentrace kreatininu v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi
<i>Vzácné:</i>	Zvýšení amylázy v krvi

\* Tyto typy reakcí byly hlášeny po uvedení přípravku Imatinib Accord na trhu. Jsou zde zahrnuta spontánní hlášení nežádoucích účinků a také závažné nežádoucí účinky z pokračujících studií, programů rozšířeného přístupu k léčivému přípravku, studií klinické farmakologie a výzkumných studií v dosud neschválených indikacích. Protože tyto reakce jsou hlášeny z populace neurčitého rozsahu, není vždy možné spolehlivě odhadnout jejich četnost výskytu nebo stanovit kauzální vztah vůči expozici imatinibem.

- 1 Pneumonie byla nejčastěji hlášena u pacientů s transformovanou CML a u pacientů s GIST.
- 2 Bolesti hlavy byly nejčastější u pacientů s GIST.
- 3 Na podkladě hodnocení pacientoroků byly srdeční příhody včetně městnavého srdečního selhání pozorovány častěji u pacientů s transformovanou CML než u pacientů s chronickou CML.
- 4 Zrudnutí bylo nejčastější u pacientů s GIST a krvácení (hematomy, hemoragie) bylo nejčastější u pacientů s GIST a s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC).
- 5 Pleurální výpotek byl častěji hlášen u pacientů s GIST a u pacientů s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC) než u pacientů s chronickou CML.
- 6+7 Bolesti břicha a gastrointestinální krvácení byly nejčastěji pozorovány u pacientů s GIST.
- 8 Bylo hlášeno několik fatálních případů jaterního selhání a jaterních nekróz.
- 9 Muskuloskeletární bolesti a související příhody byly častěji pozorovány u pacientů s CML než u pacientů s GIST.
- 10 Fatální případy byly hlášeny u pacientů s pokročilým onemocněním, závažnými infekcemi, závažnou neutropenií a jinými závažnými konkomitantními stavy.

### Změny hodnot laboratorních vyšetření

#### *Hematologie*

U CML byly cytopenie, zvláště neutropenie a trombocytopenie, shodným nálezem ve všech studiích, s náznakem vyššího výskytu při vysokých dávkách  $\geq 750$  mg (fáze I studie). Výskyt cytopenií byl však jasně závislý na stádiu onemocnění. Frekvence výskytu stupně 3 nebo 4 neutropenií (ANC  $< 1,0 \times 10^9/l$ ) a trombocytopenií (počet destiček  $< 50 \times 10^9/l$ ) byly 4x a 6x častější v blastické krizi a akcelerované fázi onemocnění (59 – 64 % pro neutropenii a 44 – 63 % pro trombocytopenii) ve srovnání s nově diagnostikovanými pacienty s chronickou fází CML (16,7 % neutropenií a 8,9 % trombocytopenií). U nově diagnostikovaných pacientů s chronickou fází CML byl stupeň 4 neutropenie (ANC  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) pozorován u 3,6 % a trombocytopenie (počet destiček  $< 10 \times 10^9/l$ ) u  $< 1$  % pacientů. Medián trvání neutropenické a trombocytopenické příhody byl obvykle v rozmezí od 2 do 3 týdnů a od 3 do 4 týdnů. Tyto příhody je možné obvykle zvládnout buď snížením dávky nebo přerušением léčby imatinibem, ale ve vzácných případech mohou vést k trvalému přerušení léčby. U dětských pacientů s CML byla nejčastějším pozorovaným hematologickým nežádoucím účinkem cytopenie stupně 3 nebo 4, která zahrnovala neutropenii, trombocytopenii a anemii. Většinou se objevily během prvních několika měsíců léčby.

Ve studii u pacientů s inoperabilním a/nebo metastatickým GIST byl popsán stupeň 3 anemie u 5,4 % a stupeň 4 u 0,7 % pacientů, které mohly souviset, alespoň u některých pacientů, s gastrointestinálním krvácením nebo krvácením do nádoru. Stupeň 3 neutropenie byl pozorován u 7,5 % pacientů a stupeň 4 u 2,7 % pacientů a stupeň 3 trombocytopenie byl u 0,7 % pacientů. U žádného pacienta se nevyvinul stupeň 4 trombocytopenie. Snížení počtu bílých krvinek (WBC) a neutrofilů se objevilo hlavně během

prvních šesti týdnů léčby, potom zůstávaly hodnoty relativně stabilní.

### *Biochemie*

Závažné zvýšení hodnot transamináz (< 5 %) nebo bilirubinu (< 1 %) bylo pozorováno u pacientů s CML a obvykle je bylo možné zvládnout snížením dávky nebo přerušением léčby (medián trvání těchto příhod byl přibližně jeden týden). Léčba byla z důvodů abnormálních laboratorních hodnot jaterních testů trvale přerušena u méně než 1 % pacientů s CML. U pacientů s GIST (studie B2222), bylo pozorováno zvýšení ALT (alaninaminotransferáza) stupně 3 nebo 4 u 6,8 % a zvýšení AST (aspartátaminotransferáza) stupně 3 nebo 4 u 4,8 %. Zvýšení bilirubinu bylo méně než 3 %.

Byly to případy cytolytické a cholestatické hepatitidy a jaterního selhání; některé z nich byly fatální, včetně jednoho pacienta užívajícího vysoké dávky paracetamolu.

Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Reaktivace hepatitidy B

V souvislosti s tyrosinkinázou bcr-abl byla zaznamenána reaktivace hepatitidy B. Některé případy vyústily v akutní selhání jater nebo ve fulminantní hepatitidu vedoucí k transplantaci jater nebo došlo k úmrtí pacienta (viz bod 4.4).

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

## **4.9 Předávkování**

Zkušenosti s dávkami vyššími než doporučená terapeutická dávka jsou omezené. Jednotlivé případy předávkování imatinibem byly hlášeny spontánně a v literatuře. V případě předávkování by měl být pacient pozorován a odpovídajícím způsobem léčen podpůrnou léčbou. Obecně byl v těchto případech hlášen výsledek „zlepšený“ nebo „vyléčený“. Následující příhody byly hlášeny při podání různých rozmezí dávky:

#### Dospělá populace

1200 až 1600 mg (délka trvání 1 až 10 dní): Nauzea, zvracení, průjem, vyrážka, zrudnutí kůže, edém, otoky, únava, svalové křeče, trombocytopenie, pancytopenie, bolest břicha, bolest hlavy, snížená chuť k jídlu.

1800 až 3200 mg (dosáhlo až 3200 mg denně po dobu 6 dnů): Slabost, myalgie, zvýšená hodnota kreatinfosfokinázy, zvýšená hodnota bilirubinu, gastrointestinální bolest.

6400 mg (jednotlivá dávka): V literatuře hlášený případ jednoho pacienta, u kterého se objevila nauzea, zvracení, bolest břicha, pyrexie, otok obličeje, snížený počet neutrofilů, zvýšení hodnot transamináz.

8 až 10 g (jednotlivá dávka): Bylo hlášené zvracení a gastrointestinální bolest.

#### Pediatrická populace

U 3letého chlapce, kterému byla podána jednotlivá dávka 400 mg, se objevilo zvracení, průjem a anorexie, u dalšího 3letého chlapce, kterému byla podána jednotlivá dávka 980 mg, byl zjištěn snížený počet bílých krvinek a průjem.

V případě předávkování by měl být pacient pozorován a vhodně léčen podpůrnou léčbou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastika, inhibitor protein kinázy, ATC kód: L01XE01

#### Mechanismus účinku

Imatinib je nízkomolekulární inhibitor tyrosinkinázy, který účinně inhibuje aktivitu BCR-ABL tyrosinkinázy (TK) a dalších receptorových tyrosinkináz: KIT, receptor pro růstový faktor kmenových buněk (SCF, stem cell factor) kódovaný protoonkogenem c-Kit, receptory discoidinové domény (DDR1 and DDR2), receptor kolonie stimulujícího faktoru (CSF-1R) a receptory pro destičkový růstový faktor alfa a beta (PDGFR-alfa a PDGFR-beta). Imatinib také může inhibovat buněčné procesy, na kterých se tyto receptorové kinázy podílí.

#### Farmakodynamické účinky

Imatinib je inhibitor tyrosinkinázy, který účinně inhibuje Bcr-Abl tyrosinkinázu na buněčné úrovni *in vitro* i *in vivo*. Látka selektivně inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu u Bcr-Abl pozitivních buněčných linií, stejně jako u čerstvých leukemických buněk od pacientů s CML s pozitivním Philadelphia chromozomem a od pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL).

*In vivo* byl na zvířecích modelech s Bcr-Abl pozitivními nádorovými buňkami při monoterapii pozorován protinádorový účinek této látky.

Imatinib je také inhibitor receptorů tyrosinkinázy pro růstový faktor destiček - platelet-derived growth factor (PDGF), PDGF-R, a inhibuje PDGF -zprostředkované buněčné pochody. Konstitutivní aktivace receptorů pro PDGF či Abl proteinu tyrosinkinázy jako následek spojení rozdílných partnerských proteinů či konstitutivní produkce PDGF zřejmě hrají roli v patogenezi MDS/MPD, HES/CEL a DFSP. Imatinib inhibuje signalizaci a proliferaci buněk ovlivňovaných porušenou regulací aktivity PDGFR a Abl kinázy.

#### Klinické studie u chronické myeloidní leukemie

Účinnost imatinibu je založena na míře celkové hematologické a cytologické odpovědi a doby přežití bez progresu onemocnění. Kromě nově diagnostikované chronické fáze CML nejsou k dispozici kontrolované klinické studie, které by demonstrovaly klinický přínos, jako je zlepšení projevu onemocnění nebo prodloužení přežití.

Tři velké, mezinárodní, otevřené, nekontrolované studie fáze II byly provedeny u pacientů s pozitivním Philadelphia chromozomem (Ph+) s pokročilou CML, blastickou nebo akcelerovanou fází onemocnění, jinými Ph+ leukemiemi nebo s CML v chronické fázi, ale kde selhala předchozí léčba interferonem-alfa (IFN). Jedna velká, otevřená, multicentrická, mezinárodní randomizovaná studie fáze III byla provedena u pacientů s nově diagnostikovanou Ph+ CML. Navíc děti byly léčeny ve dvou studiích fáze I a v jedné studii fáze II.

Ve všech klinických studiích bylo 38 – 40 % pacientů ve věku  $\geq 60$  let a 10 – 12 % pacientů bylo ve věku  $\geq 70$  let.

*Chronická fáze, nově diagnostikovaná:* Studie fáze III u dospělých pacientů srovnávala léčbu Imatinibem v monoterapii s kombinovanou léčbou interferonem-alfa (IFN) a cytarabinem (Ara-C). Bylo dovoleno, aby pacienti, u kterých nebylo dosaženo léčebné odpovědi (chybění kompletní hematologické odpovědi (CHR) v 6. měsíci, zvýšení počtu leukocytů, bez velké cytogenetické odpovědi (MCyR) ve 24. měsíci), se ztrátou odpovědi (CHR nebo MCyR) nebo se závažnou intolerancí léčby, byli převedeni do alternativního ramene léčby. V rameni s Imatinibem byli pacienti léčeni dávkou 400 mg denně. V rameni s IFN byli pacienti léčeni s cílovou dávkou IFN 5 MIU/m<sup>2</sup>/den subkutánně v kombinaci se subkutánním podáním Ara-C 20 mg/m<sup>2</sup>/den po 10 dnů/měsíc.

Celkem bylo randomizováno 1 106 pacientů, 553 do každého ramene. Výchozí charakteristiky byly mezi oběma rameny dobře vyvážené. Medián věku byl 51 let (rozmezí 18–70 let), 21,9 % pacientů bylo ve věku  $\geq 60$  let. Bylo zde 59 % mužů a 41 % žen; 89,9 % pacientů bylo bílé pleti a 4,7% černé pleti. Po sedmi letech od zařazení posledního pacienta byl medián trvání léčby v první linii 82 měsíců v rameni s Imatinibem a 8 měsíců v rameni s IFN. Medián trvání léčby v druhé linii byl 64 měsíců v rameni s Imatinibem. Souhrnně u pacientů léčených Imatinibem v první linii byla průměrná podávaná denní dávka  $406 \pm 76$  mg. Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii bylo přežití bez progresse onemocnění. Progrese byla definována jako jakákoliv z následujících událostí: progresse do akcelerované fáze nebo blastické krize, úmrtí, ztráta CHR nebo MCyR, nebo u pacientů, kteří nedosáhli CHR, zvýšení počtu leukocytů navzdory přiměřené léčbě. Velká cytogenetická odpověď, hematologická odpověď, molekulární odpověď (hodnocení minimálního reziduálního onemocnění) doba do akcelerované fáze nebo blastické krize a přežívání jsou hlavními sekundárními cílovými parametry. Údaje o odpovědích jsou uvedeny v tabulce 2.

**Tabulka 2 Odpovědi na léčbu ve studii u nově diagnostikované CML (84měsíční data)**

(Nejlepší míra odpovědi)	Imatinib n=553	IFN+Ara-C n=553
<b>Hematologická odpověď</b>		
Míra CHR n (%) [95% CI]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
<b>Cytogenetická odpověď</b>		
Velká odpověď n (%) [95% CI]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%] [19,9%, 27,1%]	129 (23,3%)*
Kompletní CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Parciální CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
<b>Molekulární odpověď**</b>		
Velká odpověď ve 12. měsíci (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
* p<0,001, Fischerův test významnosti		
** procenta molekulární odpovědi jsou založená na dostupných vzorcích		
<b>Kritéria hematologické odpovědi (všechny odpovědi byly potvrzeny po <math>\geq 4</math> týdnech):</b>		
Leukocyty < 10 x 10 <sup>9</sup> /l, trombocyty < 450 x 10 <sup>9</sup> /l, myelocyty+metamyelocyty < 5% v krvi, žádné blasty a promyelocyty v krvi, basofily < 20%, žádné extramedulární postižení		
<b>Kritéria cytogenetické odpovědi:</b> kompletní (0% Ph+ metafáze), parciální (1–35%), malá (36–65%) nebo minimální (66–95%). Velká odpověď (0–35%) kombinuje obě odpovědi - kompletní a parciální.		
<b>Kritéria velké molekulární odpovědi:</b> v periferní krvi $\geq 3$ -logaritmové snížení množství Bcr-Abl transkriptů (měřeno pomocí testu kvantitativní polymerázové řetězové reakce (PCR) reverzní transkriptázy v reálném čase) proti standardizované výchozí hodnotě.		

Výskyt kompletní hematologické odpovědi, velké cytogenetické odpovědi a kompletní cytogenetické odpovědi na první linii léčby byl stanoven použitím Kaplan-Meierova postupu, pro který byly nedosažené odpovědi vyřazeny v den posledního vyšetření. S použitím tohoto postupu se stanovená kumulativní míra odpovědi v první linii léčby Imatinibem zlepšila od 12. měsíce léčby do 84. měsíce léčby následovně: CHR z 96,4 % na 98,4 % a CCyR z 69,5 % na 87,2 %.

Při 7letém sledování bylo v rameni s Imatinibem 93 (16,8 %) případů progresse: v 37 (6,7 %) případech se jednalo o progresi do akcelerované fáze/blastické krize, v 31 (5,6 %) o ztrátu MCyR, v 15 (2,7 %) o ztrátu CHR nebo zvýšení WBC a v 10 (1,8 %) o úmrtí nesouvisejících s CML. Naproti tomu bylo v rameni s IFN+Ara-C 165 (29,8 %) případů, z nichž 130 se vyskytlo během léčby IFN+Ara-C v první linii.

Odhadovaný podíl pacientů bez progresu do akcelerované fáze nebo blastické krize v 84. měsíci byl významně vyšší v rameni s Imatinibem ve srovnání s ramenem s IFN (92,5 % proti 85,1 %,  $p < 0,001$ ). Roční míra progresu do akcelerované fáze nebo blastické krize se v průběhu léčby snižovala a ve čtvrtém a pátém roce byla menší než 1 % za rok. Odhadovaná míra přežití bez progresu v 84. měsíci byla 81,2 % v rameni s Imatinibem a 60,6 % u kontrolní skupiny ( $p < 0,001$ ). Roční míra progresu jakéhokoli typu se pro Imatinib rovněž snižovala s časem.

Celkem ve skupině s Imatinibem zemřelo 71 pacientů (12,8 %) a 85 pacientů (15,4 %) ve skupině s IFN+Ara-C. V 84. měsíci bylo celkové přežití ve skupině s Imatinibem 86,4 % (83, 90) oproti 83,3 % (80, 87) ve skupině s IFN+Ara-C, ( $p = 0,073$ , log-rank test). Cílový parametr „doba do výskytu příhody“ je výrazně ovlivněn vysokým podílem převedení z léčby IFN+Ara-C na léčbu Imatinibem. Vliv léčby Imatinibem na přežití v chronické fázi onemocnění nově diagnostikované CML byl dále zkoumán v retrospektivní analýze výše uvedených údajů o Imatinibu s původními údaji z jiné studie fáze III, kde byl použit stejný léčebný režim IFN+Ara-C ( $n = 325$ ). V této retrospektivní analýze byly prokázány lepší výsledky celkového přežití ( $p < 0,001$ ) při podávání Imatinibu oproti IFN+Ara-C; během 42 měsíců zemřelo 47 (8,5 %) pacientů s Imatinibem oproti 63 (19,4 %) pacientům s IFN+Ara-C.

U pacientů léčených Imatinibem měl stupeň dosažené cytogenetické odpovědi a molekulární odpovědi jednoznačný vliv na dlouhodobé výsledky léčby. Zatímco 96 % (93 %) pacientů s CCyR (PCyR) ve 12. měsíci, bylo v 84. měsíci bez progresu do akcelerované fáze/blastické krize, bylo bez progresu do pokročilé CML v 84 měsících pouze 81 % pacientů bez MCyR ve 12 měsících ( $p < 0,001$  celkově,  $p = 0,25$  mezi CCyR a PCyR). U pacientů s nejméně 3-log redukcí Bcr-Abl transkriptů ve 12 měsících léčby, byla pravděpodobnost setrvání bez progresu do akcelerované fáze/blastické krize v 84 měsících 99%. Podobná zjištění byla shledána v analýze 18 měsíců léčby.

V této studii bylo povolené zvýšení dávky ze 400 mg denně na 600 mg denně, a potom ze 600 mg denně na 800 mg denně. Po 42 měsících sledování došlo u 11 pacientů k potvrzené ztrátě jejich cytogenetické odpovědi (během 4 týdnů). Z těchto 11 pacientů byla u 4 zvýšena dávka až na 800 mg denně, dva z nich znovu dosáhli cytogenetické odpovědi (jeden částečné a jeden kompletní, ten později dosáhl také molekulární odpovědi). Zatímco u 7 pacientů, kterým nebyla zvýšena dávka, pouze jeden dosáhl kompletní cytogenetické odpovědi. Procento výskytu některých nežádoucích účinků bylo vyšší u 40 pacientů, kterým byla dávka zvýšena na 800 mg denně, ve srovnání s populací pacientů před zvýšením dávky ( $n = 551$ ). Častější nežádoucí účinky zahrnovaly gastrointestinální krvácení, konjunktivitidu a zvýšení transamináz a bilirubinu. Další nežádoucí účinky byly hlášeny s menší nebo se stejnou frekvencí.

*Chronická fáze, selhání léčby interferonem:* 532 dospělých pacientů bylo léčeno úvodní dávkou 400 mg. Pacienti byli rozděleni do tří hlavních kategorií: hematologické selhání (29 %), cytogenetické selhání (35 %), nebo intolerance interferonu (36 %). Medián doby, po kterou pacienti užívali předchozí léčbu IFN v dávce  $\geq 25 \times 10^6$  IU/týden, byl 14 měsíců a všichni byli v pozdní chronické fázi, medián doby od diagnózy byl 32 měsíců. Základním parametrem účinnosti ve studii byla míra velké cytogenetické odpovědi (kompletní a parciální odpověď, 0 až 35 % Ph+ metafázi v kostní dřeni). V této studii dosáhlo 65 % pacientů velké cytogenetické odpovědi, která byla kompletní u 53 % (potvrzeno 43 %) pacientů (tabulka 3). Kompletní hematologické odpovědi bylo dosaženo u 95 % pacientů.

*Akcelerovaná fáze:* Do studie bylo zařazeno 235 dospělých pacientů s akcelerovanou fází onemocnění. Léčba prvních 77 pacientů byla zahájena dávkou 400 mg, následně byl protokol doplněn a dovozoval podání vyšších dávek, zahajovací dávka pro zbývajících 158 pacientů byla 600 mg.

Základním parametrem účinnosti byl výskyt hematologické odpovědi, udávaný jako buď kompletní hematologická odpověď, žádný průkaz leukemie (tj. vymizení blastů z kostní dřeni a krve, ale bez úplné obnovy periferní krve jako při kompletní odpovědi), nebo návrat do chronické fáze CML.

Potvrzené hematologické odpovědi bylo dosaženo u 71,5 % pacientů (tabulka 3). Důležité je, že 27,7 % pacientů dosáhlo také hlavní cytogenetické odpovědi, která byla kompletní u 20,4 % (potvrzena u 16 %) pacientů. U pacientů léčených dávkou 600 mg, byl aktuální odhad mediánu přežití bez progresu 22,9 měsíců a celkového přežití 42,5 měsíce.

*Myeloidní blastická krize:* Do studie bylo zařazeno 260 pacientů s myeloidní blastickou krizí. 95 (37 %) pacientů mělo předchozí chemoterapii buď pro akcelerovanou fázi nebo blastickou krizi („předléčení pacienti“), zatímco 165 (63 %) pacientů nebylo dosud léčeno („neléčení pacienti“). Léčba prvních 37 pacientů byla zahájena dávkou 400 mg, následně byl protokol doplněn a dovozoval podání vyšších dávek, zahajovací dávka pro zbývajících 223 pacientů byla 600 mg.

Základním parametrem účinnosti, při použití stejných kritérií jako ve studii u akcelerované fáze, byla míra dosažení hematologické odpovědi, popisovaná buď jako kompletní hematologická odpověď, žádný průkaz leukemie, nebo návrat do chronické fáze CML. V této studii dosáhlo 31 % pacientů hematologické odpovědi (36 % u dříve neléčených pacientů a 22 % u dříve léčených pacientů). Míra dosažených odpovědi byla vyšší u pacientů léčených dávkou 600 mg (33 %) ve srovnání s pacienty, kteří dostávali dávku 400 mg (16 %,  $p=0,0220$ ). Aktuální odhadovaný medián přežití dříve neléčených pacientů byl 7,7 měsíců a předléčených pacientů byl 4,7 měsíců.

*Lymfoidní blastická krize:* Do studie fáze I byl zařazen omezený počet pacientů ( $n=10$ ). Míra dosažené hematologické odpovědi byla 70 % s trváním 2 – 3 měsíce.

**Tabulka 3 Odpovědi ve studiích dospělých pacientů s CML**

	Studie 0110 37měsíční data Chronická fáze, IFN selhání ( $n=532$ )	Studie 0109 40,5měsíční data Akcelerovaná fáze ( $n=235$ )	Studie 0102 38měsíční data Myeloidní blastická krize ( $n=260$ )
	% pacientů (CI <sub>95%</sub> )		
Hematologická odpověď <sup>1</sup>	95% (92.3–96.3)	71% (65.3–77.2)	31% (25.2–36.8)
Kompletní hematologická odpověď (CHR)	95%	42%	8%
Bez průkazu leukemie (NEL)	Neaplikovatelné	12%	5%
Návrat do chronické fáze (RTC)	Neaplikovatelné	17%	18%
Velká cytogenetická odpověď <sup>2</sup>	65% (61.2–69.5)	28% (22.0–33.9)	15% (11.2–20.4)
Kompletní (Potvrzeno <sup>3</sup> ) [95% CI]	53% (43%) [38.6–47.2]	20% (16%) [11.3–21.0]	7% (2%) [0.6–4.4]
Parciální	12%	7%	8%



**1 Kritéria hematologické odpovědi (všechny odpovědi byly potvrzeny za  $\geq 4$  týdny):**

CHR Studie 0110 [Počet leukocytů  $< 10 \times 10^9/l$ , trombocyty  $< 450 \times 10^9/l$ , myelocyty+metamyelocyty  $< 5\%$  v krvi, žádné blasty ani promyelocyty v krvi, basofily  $< 20\%$ , žádné extramedulární postižení] a ve studiích 0102 a 0109 [ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , trombocyty  $\geq 100 \times 10^9/l$ , žádné blasty v krvi, BM blasty  $< 5\%$  a žádné extramedulární postižení]

NEL stejná kritéria jako pro CHR ale ANC  $\geq 1 \times 10^9/l$  a trombocyty  $\geq 20 \times 10^9/l$  (0102 a 0109 pouze)  
RTC  $< 15\%$  blastů v BM a PB,  $< 30\%$  blastů+promyelocytů v BM a PB,  $< 20\%$  basofilů v PB, žádné jiné extramedulární postižení než ve slezině a játrech (pouze pro 0102 a 0109).

BM = kostní dřeň, PB = periferní krev

**2 Kritéria cytogenetické odpovědi:**

Velká odpověď se skládá jak z kompletní tak i parciální odpovědi: kompletní (0% Ph+ metafáze), parciální (1–35%)

3Kompletní cytogenetická odpověď potvrzena druhým cytogenetickým hodnocením kostní dřeně provedeným nejméně jeden měsíc po počátečním vyšetření kostní dřeně

*Pediatričtí pacienti:* Do studie fáze I zvyšování dávky bylo zahrnuto celkem 26 dětských pacientů ve věku < 18 let buď s chronickou fází CML (n=11) nebo CML v blastické krizi nebo Ph+ akutními leukemiemi (n=15). Byla to populace silně předlěčených pacientů, protože 46% bylo dříve léčeno BMT a 73 % dostávalo předchozí mnohočetnou chemoterapii. Pacienti byli léčeni dávkami imatinibu 260 mg/m<sup>2</sup>/den (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup>/den (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup>/den (n=7) a 570 mg/m<sup>2</sup>/den (n=5). Z 9 pacientů s chronickou fází CML a dostupnými cytogenetickými údaji, dosáhli 4 (44%) kompletní a 3 (33 %) parciální cytogenetické odpovědi, míra MCyR 77 %.

Do otevřené, multicentrické, jednoramenné studie fáze II bylo zařazeno celkem 51 pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou neléčenou CML v chronické fázi. Pacienti byli léčeni imatinibem 340 mg/m<sup>2</sup>/den bez přerušení při absenci dávku limitující toxicity. Léčba imatinibem vyvolala rychlou odpověď u nově diagnostikovaných dětských pacientů s CML s CHR 78 % po 8 týdnech léčby. Vysoká míra CHR byla doprovázena rozvojem kompletní cytogenetické odpovědi (CCyR) u 65 %, což je srovnatelné s výsledky pozorovanými u dospělých pacientů. Dodatečně parciální cytogenetická odpověď (PCyR) byla pozorována u 16 %, McyR 81 %. U většiny pacientů, kteří dosáhli kompletní cytogenetické odpovědi (CCyR), se CCyR vyvinula mezi 3. a 10. měsícem léčby s mediánem času do dosažení odpovědi 5,6 měsíců podle Kaplan-Meierova odhadu.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s imatinibem u všech podskupin pediatrické populace s Philadelphia chromozom pozitivní (translokace bcr-abl) chronickou myeloidní leukémií (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

#### Klinické studie u Ph+ ALL

*Nově diagnostikovaná Ph+ ALL:* V kontrolované studii (ADE10), ve které byl porovnáván imatinib s indukční chemoterapií u 55 nově diagnostikovaných pacientů ve věku 55 let a starších, imatinib podávaný jako monoterapie navodil významně vyšší míru kompletních hematologických odpovědí než chemoterapie (96,3 % vs. 50 %; p=0,0001). Podání imatinibu jako záchranné terapie pacientům, kteří neodpovídali na chemoterapii nebo jejichž odpověď na chemoterapii byla nedostatečná, vedlo u 9 pacientů (81,8 %) z celkového počtu 11 pacientů k dosažení kompletní hematologické odpovědi. Tento klinický účinek byl po 2 týdnech léčby spojen s vyšší redukcí bcr-abl transkriptů u pacientů léčených imatinibem než v rameni s chemoterapií (p=0,02). Po fázi indukce všichni pacienti dostávali imatinib a konsolidační chemoterapii (viz Tabulka 3) a po 8 týdnech byly hladiny bcr-abl transkriptů stejné v obou ramenech. Jak se očekávalo na základě designu studie, nebyl pozorován žádný rozdíl v době trvání remise, v přežití bez známek onemocnění nebo celkovém přežití, ačkoli pacienti s kompletní molekulární odpovědí a trvajícím minimálním reziduálním onemocněním měli lepší výsledek, pokud šlo o dobu trvání remise (p=0,01) a přežití bez známek onemocnění (p=0,02).

Výsledky pozorované ve skupině 211 nově diagnostikovaných pacientů s Ph+ ALL ve čtyřech nekontrolovaných klinických studiích (AAU02, ADE04, AJP01 a AUS01) jsou shodné s výsledky popsány výše. Podávání imatinibu v kombinaci s indukční chemoterapií (viz Tabulka 3) vedlo k dosažení kompletní hematologické odpovědi u 93 % (147 ze 158 hodnotitelných pacientů) a k dosažení velké cytogenetické odpovědi u 90 % (19 z 21 hodnotitelných pacientů). Míra kompletní molekulární odpovědi byla 48 % (49 z 102 hodnotitelných pacientů). Ve dvou studiích (AJP01 a AUS01) přežití bez známek onemocnění (DFS) a celkové přežití (OS) konstantně převyšovaly 1 rok a tyto výsledky byly lepší oproti historickým kontrolám. (DFS p<0,001; OS p<0,01).

**Tabulka 4 Chemoterapeutický režim užívaný v kombinaci s imatinibem**

<b>Studie ADE10</b>	
Prefáze	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., den 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekálně, den 1
Indukce remise	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., den 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0,5 h), den 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) den 1; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., den 22-25, 29-32

Konsolidační terapie I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), den 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 1-20
Konsolidační terapie II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), den 1-5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), den 1-5
<b>Studie AAU02</b>	
Indukční terapie ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., den 1-3, 15-16; VCR 2 mg celková dávka i.v., den 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., den 1, 8; prednison 60 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 1-28; MTX 15 mg intratekálně, den 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekálně, den 1, 8, 15, 22; methylprednisolon 40 mg intratekálně, den 1, 8, 15, 22
Konsolidace ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m <sup>2</sup> /12 h i.v.(3 h), den 1-4; mitoxantron 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. den 3-5; MTX 15 mg intratekálně, den 1; methylprednisolon 40 mg intratekálně, den 1
<b>Studie ADE04</b>	
Prefáze	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., den 3-5; MTX 15 mg intratekálně, den 1
Indukční terapie I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 1-5; VCR 2 mg i.v., den 6, 13, 20; daunorubicin 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., den 6-7, 13-14
Indukční terapie II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), den 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), den 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 26-46
Konsolidační terapie	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 1-5; vindesin 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., den 1; MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), den 1; etoposid 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) den 4-5; Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, q 12 h), den 5
<b>Studie AJP01</b>	
Indukční terapie	CP 1,2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h), den 1; daunorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), den 1-3; vinkristin 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v., den 1, 8, 15, 21; prednisolon 60 mg/m <sup>2</sup> /den perorálně
Konsolidační terapie	Alternativní chemoterapeutický postup: vysoká dávka chemoterapie s MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), den 1, a Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (q 12 h), den 2-3, po 4 cyklech
Udržovací terapie	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., den 1; prednisolon 60 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 1-5
<b>Studie AUS01</b>	
Indukční-konsolidační terapie	Hyper-CVAD režim: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, q 12 h), den 1-3; vinkristin 2 mg i.v., den 4, 11; doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), den 4; DEX 40 mg/den po dnech 1-4 a 11-14, střídavě s MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), den 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 h, q 12 h), den 2-3 (celkově 8 léčebných kúr)
Udržovací terapie	VCR 2 mg i.v. měsíčně po dobu 13 měsíců; prednisolon 200 mg perorálně, 5 dnů za měsíc po dobu 13 měsíců
Všechny léčebné režimy zahrnují podávání kortikosteroidů pro profylaxi postižení CNS.	
Ara-C: cytosin arabinosid; CP: cyclofosfamid; DEX: dexamethason; MTX: methotrexát; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: teniposid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenózně	

*Pediatričtí pacienti:* Do otevřené, multicentrické, nerandomizované studie I2301 fáze III se sekvenčními kohortami bylo zařazeno celkem 93 pediatrických, dospívajících a mladých dospělých pacientů (od 1 do 22 let věku) s Ph+ ALL, kteří byli léčeni Imatinibem (340 mg/m<sup>2</sup>/den) v kombinaci s intenzivní chemoterapií po indukční terapii. Imatinib byl podáván intermitentně v kohortách 1-5 s prodlužujícím se trváním a časnějším zahájením léčby Imatinibem; kohorta 1 používala nejnižší intenzitu a kohorta 5 používala nejvyšší intenzitu Imatinibu (nejdelší trvání ve dnech s kontinuálním dávkováním Imatinibu již během prvních léčebných cyklů chemoterapie). Kontinuální denní časná expozice Imatinibem v průběhu léčby v kombinaci s chemoterapií u pacientů v kohortě 5 (n=50)

zlepšila 4leté přežití bez událostí (EFS) v porovnání s historickými kontrolami (n=120), které používaly standardní chemoterapii bez Imatinibu (69,6 % oproti 31,6 %). Odhadované 4leté celkové přežití v patientské kohortě 5 bylo 83,6 % v porovnání s 44,8% u historické kontroly. 20 pacientům z 50 (40 %) v kohortě 5 byla provedena transplantace hematopoetických kmenových buněk.

**Tabulka 5 Chemoterapeutické režimy používané ve studii I2301 v kombinaci s imatinibem**

Konsolidační cyklus 1 (3 týdny)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /den, IV): dny 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m <sup>2</sup> /den, IV): dny 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /dávka q3h, x 8 dávky/den, IV): dny 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): dny 6-15 nebo do ANC > 1500 po dosažení nejnižší hodnoty IT léčba methotrexátem (přizpůsobená věku): POUZE den 1 Trojnásobná IT léčba (přizpůsobená věku): den 8, 15
Konsolidační cyklus 2 (3 týdny)	Methotrexát (5 g/m <sup>2</sup> v průběhu 24 hodin, IV): den 1 Leukovorin (75 mg/m <sup>2</sup> ve 36. hodině, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV nebo PO q6h x 6 dávek)iii: dny 2 a 3 Trojnásobná IT léčba (přizpůsobená věku): den 1 ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> /dávku q 12 h x 4, IV): dny 2 a 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): dny 4-13 nebo do ANC > 1500 po dosažení nejnižší hodnoty
Reindukční cyklus 1 (3 týdny)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /den, IV): dny 1, 8, a 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /den jako bolus, IV): dny 1 a 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /dávku q12h x 4 dávky, IV): dny 3 a 4 PEG-ASP (2500 IU/m <sup>2</sup> , IM): den 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dny 5-14 nebo do ANC > 1500 po dosažení nejnižší hodnoty Trojnásobná IT léčba (přizpůsobená věku): dny 1 a 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /den, PO): dny 1-7 a 15-21
Intenzifikační cyklus 1 (9 týdnů)	Methotrexát (5 g/m <sup>2</sup> v průběhu 24 hodin, IV): dny 1 a 15 Leukovorin (75 mg/m <sup>2</sup> ve 36. hodině, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV nebo PO q6h x 6 dávek)iii: dny 2, 3, 16, a 17 Trojnásobná IT léčba (přizpůsobená věku): dny 1 a 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /den, IV): dny 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /den, IV): dny 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /den, IV): dny 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dny 27-36 nebo do ANC > 1500 po dosažení nejnižší hodnoty ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12h, IV): dny 43, 44 L-ASP (6000 IU/m <sup>2</sup> , IM): den 44
Reindukční cyklus 2 (3 týdny)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /den, IV): dny 1, 8 a 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /den jako bolus, IV): dny 1 a 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /dávku q12h x 4 dávky, iv): dny 3 a 4 PEG-ASP (2500 IU/m <sup>2</sup> , IM): den 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dny 5-14 nebo do ANC > 1500 po dosažení nejnižší hodnoty Trojnásobná IT léčba (přizpůsobená věku): dny 1 a 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /den, PO): dny 1-7 a 15-21
Intenzifikační cyklus 2 (9 týdnů)	Methotrexát (5 g/m <sup>2</sup> v průběhu 24 hodin, IV): dny 1 a 15 Leukovorin (75 mg/m <sup>2</sup> ve 36. hodině, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV nebo PO q6h x 6 dávek)iii: dny 2, 3, 16 a 17 Trojnásobná IT léčba (přizpůsobená věku): dny 1 a 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /den, IV): dny 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /den, IV): dny 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /den, IV): dny 22-26

	G-CSF (5 µg/kg, SC): dny 27-36 nebo do ANC > 1500 post nadir ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12h, IV): dny 43, 44 L-ASP (6000 IU/m <sup>2</sup> , IM): den 44
Udržovací terapie (8týdenní cykly) Cykly 1–4	MTX (5 g/m <sup>2</sup> v průběhu 24 hodin, IV): den 1 Leukovorin (75 mg/m <sup>2</sup> ve 36. hodině, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV nebo PO q6h x 6 dávek)iii: dny 2 a 3 Trojnásobná IT léčba (přizpůsobená věku): dny 1, 29 VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> , IV): dny 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /den PO): dny 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /den, PO): dny 8-28 Methotrexát (20 mg/m <sup>2</sup> /týden, PO): dny 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> , IV): dny 29-33 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> , IV): dny 29-33 MESNA IV dny 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): dny 34-43
Udržovací terapie (8týdenní cykly) Cyklus 5	Ozařování krania (pouze Blok 5) 12 Gy v 8 frakcích pro všechny pacienty s CNS1 a CNS2 v diagnóze 18 Gy v 10 frakcích pro pacienty s CNS3 v diagnóze VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /den, IV): dny 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /den, PO): dny 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /den, PO): dny 11-56 (Vysazení 6-MP během 6-10 dní ozařování krania počínaje prvním dnem cyklu 5. Započnete léčbu 6-MP první den po dokončení ozařování krania.) Methotrexát (20 mg/m <sup>2</sup> /týden, PO): dny 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Udržovací terapie (8týdenní cykly) Cykly 6-12	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /den, IV): dny 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /den, PO): dny 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /den, PO): dny 1-56 Methotrexát (20 mg/m <sup>2</sup> /týden, PO): dny 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = růstový hormon pro granulocytární řadu leukocytů, VP-16 = etoposid, MTX = methotrexát, IV = intravenózní, SC = subkutánní, IT = intratekální, PO = perorální, IM = intramuskulární, ARA-C = cytarabin, CPM = cyklofosfamid, VCR = vinkristin, DEX = dexamethason, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E.Coli L-ASP = L-asparagináza, PEG-ASP = PEG asparagináza, MESNA = natrium-2-sulfanylethan -1- sulfonát, iii= nebo pokud je hladina MTX do < 0,1 µM, q6h = každých 6 hodin, Gy= Gray

Studie AIT07 byla multicentrická, otevřená, randomizovaná studie fáze II/III, do které bylo zahrnuto 128 pacientů (1 mladší 18 let věku) léčených imatinibem v kombinaci s chemoterapií. Bezpečnostní data z této studie se zdají být v souladu s bezpečnostním profilem imatinibu u Ph+ ALL pacientů.

*Recidivující/refrakterní Ph+ ALL:* Při podávání imatinibu v monoterapii pacientům s recidivující/refrakterní Ph+ ALL, bylo dosaženo ve skupině 53 hodnotitelných pacientů z celkového počtu 411 pacientů hematologické odpovědi ve 30 % (v 9 % kompletní) a velké cytogenetické odpovědi ve 23 %. (Upozornění – z celkového počtu 411 pacientů bylo 353 pacientů léčeno v rámci programu rozšířeného přístupu k léčbě bez sběru dat primární odpovědi), Medián trvání doby do progresu u celkové populace 411 pacientů s recidivující/refrakterní Ph+ ALL byl v rozmezí mezi 2,6 až 3,1 měsíců, medián doby celkového přežití u 401 hodnotitelných pacientů byl v rozmezí od 4,9 do 9 měsíců. Údaje byly podobné, když byly znovu analyzovány po zahrnutí pouze pacientů ve věku 55 let a starších.

#### Klinické studie u MDS/MPD

Zkušenosti s imatinibem v této indikaci jsou velmi omezené a jsou založené na míře hematologické a cytogenetické odpovědi. Neexistují žádné kontrolované studie, které by prokázaly klinický prospěch nebo zvýšené přežití. V otevřené, multicentrické klinické studii fáze II (study B2225) byl imatinib zkoušen u různých populací pacientů s život ohrožujícími onemocněními spojenými s aktivitou Abl, Kit nebo PDGFR tyrosinkináz. Do této studie bylo zařazeno 7 pacientů s MDS/MPD, kteří byli léčeni

imatinibem 400 mg denně. U tří pacientů byla přítomna kompletní hematologická odpověď (CHR) a jeden pacient dosáhl parciální hematologické odpovědi (PHR). V době původní analýzy tři ze čtyř pacientů s detekovanými mutacemi genu PDGFR dosáhli hematologické odpovědi (2 CHR a 1 PHR). Věk těchto pacientů byl v rozmezí od 20 do 72 let.

Observační registr (studie L2401) byl proveden s cílem shromáždit data týkající se dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti u pacientů trpících myeloproliferativním onemocněním s přestavbou PDGFR- $\beta$ , kteří byli léčeni přípravkem imatinib. Všech 23 pacientů zařazených do registru bylo léčeno přípravkem imatinib s mediánem denní dávky 264 mg (rozmezí: 100 až 400 mg) v průměru po dobu 7,2 let (rozmezí 0,1 až 12,7 let). Vzhledem k observační povaze registru byly k dispozici hodnoty hematologické získané od 22, cytogenetické od 9 a molekulární od 17 z 23 zařazených pacientů. Za konzervativního předpokladu, že pacienti s chybějícími údaji byli pacienti neodpovídající na léčbu, CHR byla pozorována u 20/23 (87 %) pacientů, CCyR u 9/23 (39,1 %) pacientů a MR u 11/23 (47,8 %) pacientů. Jeli míra odpovědi vztažena na pacienty s alespoň jedním platným údajem, četnost odpovědi pro CHR je 20/22 (90,9 %), pro CCyR 9/9 (100 %) a pro MR 11/17 (64,7 %).

Ve 13 publikacích bylo hlášeno dalších 24 pacientů s MDS/MPD. 21 pacientů bylo léčeno imatinibem 400 mg denně, zatímco další 3 pacienti byli léčeni nižšími dávkami. U 11 pacientů byla zjištěna změna genu PDGFR, 9 z nich dosáhlo CHR a 1 PHR. Věk těchto pacientů byl v rozmezí od 2 do 79 let. V poslední uveřejněné aktualizované informaci bylo uvedeno, že 6 z těchto 11 pacientů zůstalo v cytogenetické remisi (v rozmezí 32-38 měsíců). Ve stejné publikaci byly uvedeny údaje dlouhodobého sledování 12 pacientů s MDS/MPD s mutací genu PDGFR (5 pacientů ze studie B2225). Tito pacienti byli léčeni imatinibem v mediánu 47 měsíců (v rozmezí 24 dnů – 60 měsíců). U 6 pacientů přesáhlo nyní sledování 4 roky. Jedenáct pacientů dosáhlo rychlé CHR; deset dosáhlo kompletního vymizení cytogenetických abnormalit a dle měření RT-PCR snížení nebo vymizení fúzních transkriptů. Hematologické odpovědi byly zachovány v mediánu 49 měsíců (v rozmezí 19-60) a cytogenetické odpovědi v mediánu 47 měsíců (v rozmezí 16-59). Celkové přežití bylo 65 měsíců od stanovení diagnózy (v rozmezí 25-234). Podávání imatinibu pacientům bez genetické translokace obecně nevede k žádnému zlepšení.

U pediatrických pacientů s MDS/MPD nebyly provedeny kontrolované klinické studie. Ve 4 publikacích bylo hlášeno pět (5) pacientů s MDS/MPD spojenými s přestavbou genu PDGFR. Věk těchto pacientů se pohyboval v rozmezí 3 měsíce až 4 roky a imatinib byl podáván v dávce 50 mg denně nebo v dávkách v rozmezí 92,5 až 340 mg/m<sup>2</sup> denně. Všichni pacienti dosáhli kompletní hematologické odpovědi, cytogenetické odpovědi a/nebo klinické odpovědi.

#### Klinické studie u HES/CEL

V otevřené, multicentrické klinické studii fáze II (studie B2225) byl imatinib zkoušen u různých populací pacientů s život ohrožujícími onemocněními spojenými s aktivitou Abl, Kit nebo PDGFR tyrosinkináz. V této studii 14 pacientů s HES/CEL bylo léčeno imatinibem 100 mg až 1 000 mg denně. Dalších 162 pacientů s HES/CEL uvedených ve 35 zveřejněných kazuistikách bylo léčeno imatinibem v dávkách 75 mg až 800 mg denně. Cytogenetické abnormality byly hodnoceny u 117 z celkové populace 176 pacientů. U 61 pacientů z těchto 117 byla zjištěna fúzní kináza FIP1L1-PDGFR $\alpha$ . Ve třech dalších publikovaných kazuistikách byli uvedeni čtyři pacienti s HES s pozitivní fúzní kinázou FIP1L1-PDGFR $\alpha$ . Všech 65 pacientů s pozitivní fúzní kinázou FIP1L1-PDGFR $\alpha$  dosáhlo CHR, která se udržela po dobu několika měsíců (v rozmezí 1+ až 44+ měsíců, cenzorováno v době hlášení). Podle posledních publikovaných hlášení 21 z těchto 65 pacientů také dosáhlo kompletní molekulární remise s mediánem délky sledování 28 měsíců (v rozmezí 13-67 měsíců). Věk těchto pacientů byl v rozmezí od 25 do 72 let. Dodatečně bylo zkoušejícími hlášeno v kazuistikách symptomatologické zlepšení a zlepšení dysfunkcí dalších orgánů. Zlepšení byla hlášena u poruch funkce srdeční, nervové, kožní/podkožní, respirační/hrudní/mediastinální, muskuloskeletální/pojivové/vaskulární a gastrointestinální orgánové soustavy.

U pediatrických pacientů s HES/CEL nebyly provedeny kontrolované klinické studie. Ve 3 publikacích byli hlášeni tři (3) pacienti s HES/CEL spojenými s přestavbou genu PDGFR. Věk

těchto pacientů se pohyboval v rozmezí 2 až 16 let a imatinib byl podáván v dávce 300 mg/m<sup>2</sup> denně anebo v dávkách v rozmezí 200 až 400 mg denně. Všichni pacienti dosáhli kompletní hematologické odpovědi, kompletní cytogenetické odpovědi a/nebo kompletní klinické odpovědi.

### Klinické studie u DFSP

Byla provedena otevřená multicentrická klinická studie fáze II (studie B2225) zahrnující 12 pacientů s DFSP léčených imatinibem 800 mg denně. Věk pacientů s DFSP byl v rozmezí 23 až 75 roků; DFSP byl metastatický, lokálně recidivující po primárním chirurgickém vynětí a v době zařazení do studie vyhodnocen jako inoperabilní. Primární důkaz účinnosti byl založen na míře objektivní odpovědi. Z 12 zařazených pacientů jich 9 odpovědělo: 1 kompletně a 8 parciálně. Tři pacienti s parciální odpovědí byli následně po provedené operaci interpretováni jako bez známek onemocnění. Medián doby trvání léčby ve studii B2225 byl 6,2 měsíce, s maximem doby trvání 24,3 měsíců. Dalších 6 pacientů s DFSP léčených imatinibem bylo publikováno v 5 kazuistikách, věk těchto pacientů byl v rozmezí 18 měsíců až 49 let. Dospělí pacienti uvedení v publikované literatuře byli léčeni dávkou imatinibu buď 400 mg (4 případy) nebo 800 mg (1 případ) denně. Dětsí pacienti užívali dávku 400 mg/m<sup>2</sup>/den, následně zvýšenou na 520 mg/m<sup>2</sup>/den. Odpovědělo 5 pacientů, 3 kompletně a 2 parciálně. Medián doby trvání léčby v publikované literatuře je v rozmezí 4 týdnů až více než 20 měsíců. Translokace t(17:22)[(q22;q13)] nebo její genový produkt byl přítomen téměř u všech pacientů odpovídajících na léčbu imatinibem.

U pediatrických pacientů s DFSP nebyly provedeny kontrolované klinické studie. Ve 3 publikacích bylo hlášeno pět (5) pacientů s DFSP a přestavbou PDGFR genu. Věk pacientů se pohyboval od narození do 14 let a imatinib byl podáván v dávce 50 mg denně nebo v dávkách v rozmezí 400 až 520 mg/m<sup>2</sup> denně. Všichni pacienti dosáhli částečné a/nebo kompletní odpovědi.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Farmakokinetika imatinibu

Farmakokinetika imatinibu byla hodnocena v rozmezí dávek 25 až 1 000 mg. Farmakokinetický profil léku v plazmě byl analyzován 1.den a buď 7. nebo 28. den, kdy koncentrace v plazmě dosáhla rovnovážného stavu.

### Absorpce

Průměrná absolutní biologická dostupnost imatinibu je 98%. Po perorálním podání byla mezi pacienty vysoká variabilita v hladinách AUC imatinibu v plazmě. Při podání léku s tučným jídlem, byla míra absorpce imatinibu snížena jen minimálně (11% snížení C<sub>max</sub> a prodloužení t<sub>max</sub> o 1,5 h), s malým zmenšením AUC (7,4%), ve srovnání s podáním nalačno. Ovlivnění absorpce léku předchozí gastrointestinální operací nebylo studováno.

### Distribuce v organismu

V klinicky relevantních koncentracích imatinibu došlo v pokusech *in vitro* k vazbě na plazmatické proteiny přibližně v 95 %, převážně na albumin a alfa-1- kyselý-glykoprotein, s malou vazbou na lipoproteiny.

### Biotransformace

Hlavním cirkulujícím metabolitem je u člověka N-demetylovaný derivát piperazinu, který měl *in vitro* podobnou účinnost jako mateřská látka. Zjištěná plazmatická AUC tohoto metabolitu byla pouze 16% AUC imatinibu. Vazba N-demetylovaného metabolitu na plazmatické bílkoviny je podobná vazebné schopnosti mateřské látky.

Imatinib a N-demetylovaný metabolit činily dohromady přibližně 65 % cirkulující radioaktivity (AUC<sub>(0-48h)</sub>). Zbývající cirkulující radioaktivita byla tvořena množstvím minoritních metabolitů.

Výsledky studií *in vitro* ukázaly, že CYP3A4 je u lidí hlavním enzymem cytochromu P450, který katalyzuje biotransformaci imatinibu. Z řady potenciálně souběžně podávaných léků (paracetamol,

aciklovir, alopurinol, amfotericin, cytarabin, erytromycin, flukonazol, hydroxyurea, norfloxacin, penicillin V) pouze erytromycin ( $IC_{50}$  50  $\mu$ M) a flukonazol ( $IC_{50}$  118  $\mu$ M) inhibovaly metabolismus imatinibu v rozsahu, který by mohl být klinicky významný.

*In vitro* bylo zjištěno, že imatinib je kompetitivním inhibitorem markrových substrátů pro CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4/5.  $K_i$  hodnoty v lidských jaterních mikrosomech byly 27, 7,5 a 7,9  $\mu$ mol/l. Maximální plazmatické koncentrace imatinibu u pacientů jsou 2–4  $\mu$ mol/l, tudíž je možná inhibice metabolismu zprostředkovaného CYP2D6 a/nebo CYP3A4/5 souběžně podávaných léků. Imatinib neinterferuje s biotransformací 5-fluorouracilu, ale inhibuje metabolismus paklitaxelu, což je výsledkem kompetitivní inhibice CYP2C8 ( $K_i = 34,7 \mu$ M). Odpovídající hodnota  $K_i$  je daleko vyšší než očekávané plazmatické hladiny imatinibu u pacientů a tudíž se neočekávají interakce při souběžném podávání 5-fluorouracilu nebo paklitaxelu a imatinibu.

#### Eliminace z organismu

Na základě sledování vylučování radioaktivních sloučenin(y) po perorálním podání  $^{14}$ C-značeného imatinibu bylo přibližně 81 % dávky nalezeno v průběhu 7 dnů ve stolici (68 % dávky) a v moči (13 % dávky). V nezměněné formě bylo vyloučeno 25 % dávky (5% močí, 20 % stolicí), zbytek činily metabolity.

#### Farmakokinetika v plazmě

Po perorálním podání zdravým dobrovolníkům byl  $t_{1/2}$  přibližně 18 hodin, to znamená, že podávání jednou denně je dostačující. Zvyšování průměrné hodnoty AUC se stoupající dávkou bylo lineární a závislé na dávce v rozmezí dávek 25 – 1 000 mg imatinibu po perorálním podání. Po opakovaném podání nebyly při dávkování jednou denně nalezeny změny v kinetice imatinibu a akumulace v rovnovážném stavu činila 1,5 – 2,5násobek.

#### Populační farmakokinetika

Na základě analýzy farmakokinetiky v populaci pacientů s CML bylo zjištěno, že věk jen málo ovlivnil distribuční objem (12% zvýšení u pacientů starších > 65 let). Tyto změny nejsou považovány za klinicky významné. Vliv tělesné hmotnosti na clearance imatinibu je následující: u pacientů s tělesnou hmotností 50 kg je možné očekávat průměrnou clearance 8,5 l/h, zatímco u pacientů vážících 100 kg clearance stoupne na 11,8 l/h. Tyto změny nejsou dostačující, aby opravňovaly k úpravě dávkování podle hmotnosti. V kinetice imatinibu není rozdíl mezi muži a ženami.

#### Farmakokinetika u dětí

Obdobně jako u dospělých pacientů byl imatinib po perorálním podání rychle absorbován i u dětských pacientů ve studii fáze I i fáze II. Dávkami 260 a 340 mg/m<sup>2</sup>/den bylo u dětí dosaženo stejné expozice jako u dospělých dávkami 400 mg a 600 mg. Při srovnání AUC<sub>(0-24)</sub> 8. den s 1. dnem při dávce 340 mg/m<sup>2</sup>/den hladina ukázala 1,7násobnou akumulaci léku po opakovaném podávání jednou denně.

Na základě poolovaných farmakokinetických analýz populací pediatrických pacientů s hematologickými poruchami (CML, Ph+ALL, nebo jinými hematologickými poruchami léčenými imatinibem) roste clearance imatinibu se zvyšujícím se povrchem těla (BSA). Po úpravě vlivu BSA neměly další demografické ukazatele, jako je věk, tělesná hmotnost a body mass index, klinicky významný vliv na expozici imatinibem. Analýzy potvrdily, že expozice imatinibem u pediatrických pacientů užívajících 260 mg/m<sup>2</sup> jednou denně (nepřevyšující 400 mg jednou denně) nebo 340 mg/m<sup>2</sup> jednou denně (nepřevyšující 600 mg jednou denně) byly podobné jako u dospělých pacientů, kteří užívali imatinib v dávce 400 mg nebo 600 mg jednou denně.

#### Zhoršená funkce orgánů

Imatinib a jeho metabolity nejsou ve významném množství vylučovány ledvinami. U pacientů s mírnou a středně závažnou nedostatečností renální funkce se ukázalo, že mají vyšší plazmatickou expozici než pacienti s normální funkcí ledvin. Zvýšení je přibližně 1,5 až 2násobné, což odpovídá 1,5násobku zvýšení plazmatického AGP, na který se imatinib silně váže. Clearance volného imatinibu je pravděpodobně obdobná u pacientů s renální nedostatečností a u pacientů s normální funkcí ledvin



vzhledem k tomu, že vylučování ledvinami představuje pouze vedlejší cestu eliminace imatinibu (viz bod 4.2 a 4.4).

Ačkoli výsledky farmakokinetických analýz ukázaly, že je zde značný rozdíl mezi jedinci, střední expozice imatinibu se nezvýšila u pacientů s různými stupni dysfunkce jater ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater (viz body 4.2, 4.4 a 4.8).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinický profil bezpečnosti imatinibu byl stanoven na potkanech, psech, opicích a králících.

Při studiu toxicity po opakovaném podání byly pozorovány mírné až středně závažné hematologické změny u potkanů, psů, a opic doprovázené změnami v kostní dřeni u potkanů a psů.

U potkanů a psů byly cílovým orgánem játra. U obou druhů zvířat bylo pozorováno mírné až střední zvýšení transamináz a mírný pokles cholesterolu, triglyceridů, celkových proteinů a hladiny albuminu. V játrech potkanů nebyly nalezeny žádné histopatologické změny. Závažné toxické změny se zvýšením jaterních enzymů, hepatocelulární nekrózou, nekrózou žlučových cest a hyperplazií žlučovodu byly pozorovány u psů léčených po 2 týdny.

U opic byla po dvou týdnech léčby pozorována nefrotoxicita, s ložiskovou mineralizací a dilatací renálních tubulů a tubulární nefrózou. U několika zvířat bylo pozorováno zvýšení dusíku močoviny v krvi (BUN) a kreatininu. U potkanů byla po dávkách  $\geq 6$  mg/kg ve 13týdenní studii pozorována hyperplazie přechodového epitelu renální papily a močového měchýře, beze změn parametrů v séru nebo moči. Při chronické léčbě imatinibem byl pozorován čtenější výskyt oportunních infekcí.

Ve 39týdenní studii u opic nebyla při nejnižší dávce 15 mg/kg, odpovídající přibližně jedné třetině maximální humánní dávky 800 mg stanovené podle tělesného povrchu, stanovena hladina bez nežádoucích účinků -NOAEL (No Observed Adverse Effect Level). U těchto zvířat došlo ke zhoršení normálně potlačené malárie.

Ve studiích *in vitro* na bakteriálních buňkách (Amesův test), na savčích buňkách (myši lymfomové buňky) ani ve studiích *in vivo* u potkanů mikronukleárním testem nebyla zjištěna genotoxicita imatinibu. Pozitivní genotoxický účinek imatinibu byl zjištěn v testu *in vitro* na savčích buňkách (ovariální buňky křečka čínského) na klastogenicitu (chromozomální aberaci) za přítomnosti metabolické aktivace. Dva meziproducty výrobního procesu, které jsou také přítomny ve finálním výrobku, měly pozitivní Amesův test na mutagenicitu. Jeden z těchto meziproductů byl také pozitivní při testování na myších lymfomových buňkách.

Ve studii fertility byla potkaním samcům po dobu 70 dnů před připuštěním podávána dávka 60 mg/kg, která přibližně odpovídá maximální klinické dávce 800 mg/den, stanovené podle tělesného povrchu. Byl zjištěn úbytek hmotnosti varlat a nadvarlat a sníženo procento pohyblivých spermií. Tento účinek nebyl pozorován při dávce  $\leq 20$  mg/kg. Mírné až střední snížení spermatogeneze bylo také pozorováno u psů po perorálních dávkách  $\geq 30$  mg/kg. Pokud byl imatinib podáván samicím potkanů 14 dnů před připuštěním a až do 6. dne březosti nebylo ovlivněno ani zabřeznutí ani počet březích samic. Po podávání dávky 60 mg/kg, došlo u samic potkanů k významným postimplantačním ztrátám plodů a snížení počtu živých plodů. Tento účinek nebyl pozorován v dávkách  $\leq 20$  mg/kg.

Ve studii pre a postnatálního vývoje u potkanů po perorálním podání 45 mg/kg/den byl 14. nebo 15. den gestace pozorován rudý výtok z vagíny. Při stejné dávce stoupl počet mrtvě narozených mlád'at stejně jako počet uhynulých po narození mezi 0. až 4. dnem. U mlád'at z vrhu F<sub>1</sub>, byla při stejné dávce nižší průměrná tělesná hmotnost od narození až do usmrcení a počet mlád'at ve vrhu byl také snížen. Fertilita F<sub>1</sub> nebyla ovlivněna po dávce 45 mg/kg/den, zatímco počet resorbovaných plodů stoupl a klesl počet živě narozených mlád'at. Dle hodnocení No Observed Effect Level (NOEL) byla pro mateřská zvířata a F<sub>1</sub> generaci mlád'at bezpečná dávka 15 mg/kg/den (jedna čtvrtina maximální lidské

dávky 800 mg).

Imatinib byl teratogenní, pokud byl podáván potkanům během organogeneze v dávkách  $\geq 100$  mg/kg, přibližně odpovídající maximální klinické dávce 800 mg/den, stanovené podle tělesného povrchu. Teratogenní účinky zahrnovaly exencefalii nebo encefalokelu, absenci nebo redukcii frontálních kostí a absenci parietálních kostí. Tyto účinky nebyly pozorovány při dávkách  $\leq 30$  mg/kg.

V toxikologické studii zaměřené na juvenilní vývoj potkanů (den 10 až 70 post partum) nebyly zjištěny nové cílové orgány ve srovnání se zjištěnými cílovými orgány u dospělých potkanů. V toxikologické studii zaměřené na juvenilní jedince byly pozorovány účinky na růst, zpoždění otevření vaginy a oddělení předkožky při přibližně 0,3 až 2násobku průměrné pediatrické expozice při nejvyšší doporučené dávce 340 mg/m<sup>2</sup>. Dále byla u juvenilních zvířat (ve fázi odstavení) zjištěna mortalita při přibližně 2násobku průměrné pediatrické expozice při nejvyšší doporučené dávce 340 mg/m<sup>2</sup>.

Výsledky 2leté studie kancerogenity u potkanů, kterým byl podáván imatinib v dávkách 15, 30 a 60 mg/kg/den ukázaly statisticky významné snížení délky života u samců při dávkách 60 mg/kg/den a u samic při dávkách  $\geq 30$  mg/kg/den. Histopatologická vyšetření jako hlavní příčinu smrti nebo důvodu pro utrácení zvířat odhalily kardiomyopatii (u obou pohlaví), chronickou progresivní nefropatii (u samic) a papilomy předkožkové žlázy. Cílovými orgány, pokud se týká neoplastických změn, byly ledviny, močový měchýř, uretra, předkožková a klitoridální žláza, tenké střevo, přišitá tělíska, nadledvinky a nesekretorická část žaludeční stěny.

Byly zaznamenány případy vzniku papilomů/karcinomů předkožkové/klitoridální žlázy při dávkách od 30 mg/kg/den a více, což reprezentuje přibližně 0,5násobek dávky 400 mg/den běžně užívané u člověka (podle AUC), nebo 0,3násobek dávky 800 mg/den užívané u člověka, a 0,4násobek dávky 340 mg/m<sup>2</sup>/den u dětí (podle AUC). Dle hodnocení No Observed Effect Level (NOEL) byla bezpečná dávka 15 mg/kg/den. Renální adenom/karcinom a papilom močového měchýře a uretry, adenokarcinomy tenkého střeva, adenomy přišitých tělísek, benigní a maligní medulární tumory nadledvinek a papilomy/karcinomy nesekretorické části žaludeční stěny byly pozorovány při dávkách 60 mg/kg/den, což reprezentuje přibližně 1,7násobek dávky 400 mg/den běžně užívané u člověka (podle AUC) nebo dávku 800 mg/den běžně užívané u člověka, a 1,2násobek dávky 340 mg/m<sup>2</sup>/den u dětí (podle AUC). Dle hodnocení No Observed Effect Level (NOEL) byla bezpečná dávka 30 mg/kg/den.

Mechanismus a závažnost těchto nálezů ze studie kancerogenity u potkanů není ještě u člověka objasněn.

Non-neoplastické léze neprokázané v dřívějších předklinických studiích se vyskytovaly v kardiovaskulárním systému, pankreatu, endokrinních orgánech a zubech. Nejdůležitější změny zahrnovaly srdeční hypertrofii a dilataci, vedoucí k příznakům srdeční nedostatečnosti u některých zvířat.

Léčivá látka imatinib představuje environmentální ohrožení pro organismy v sedimentu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Jádro tablety  
Hypromelosa 2910/ 6(E464)  
Granulovaná mikrokrytalická celulóza  
Krospondon  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Magnesium-stearát

Potah tablety

Hypromelosa 2910/6 (E464)

Mastek (E553b)

Polyethylenglykol

Žlutý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

PVC/PVdC/Al blistry

24 měsíců.

Al/Al blistry

2 roky.

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

PVC/PVdC/Al blistry

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Al/Al blistry

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

PVC/PVdC/Al nebo Al/Al blistry.

Balení obsahující 10, 30 nebo 90 potahovaných tablet.

Tablety Imatinib Accord 400 mg jsou navíc k dispozici v perforovaném blistrovém balení (PVC/PVdC/Alu) po jedné dávce v krabičkách o velikostech 30x1, 60x1 nebo 90x1 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
Velká Británie

**8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/13/845/009-011

EU/1/13/845/012-014

EU/1/13/845/020-022

**9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

01-07-2013

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319 Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
Velká Británie

Pharmacare Premium Ltd  
HHF 003, Hal Far Industrial Estet,  
Birzebbugia, BBG 3000, Malta

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

V době udělení rozhodnutí o registraci není pro tento léčivý přípravek požadováno předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti. Držitel rozhodnutí o registraci však pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek předkládá, pokud je léčivý přípravek uveden v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Neuplatňuje se.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**



## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### PAPÍROVÁ KRABÍČKA NA BLISTRY

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Imatinib Accord 100 mg potahované tablety

Imatinibum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje imatinibum 100 mg (jako mesilát).

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

20 potahovaných tablet  
60 potahovaných tablet  
120 potahovaných tablet  
180 potahovaných tablet  
30x1 potahovaných tablet  
60x1 potahovaných tablet  
90x1 potahovaných tablet  
120x1 potahovaných tablet  
180x1 potahovaných tablet

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Užívejte pouze podle doporučení lékaře.

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Pro PVC/PVdC/Al blistry  
Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/13/845/001-004  
EU/1/13/845/005-008  
EU/1/13/845/015-019

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Imatinib Accord 100 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imatinib Accord 100 mg potahované tablety

Imatinibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**PAPÍROVÁ KRABÍČKA NA BLISTRY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imatinib Accord 400 mg potahované tablety

Imatinibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna potahovaná tableta obsahuje imatinibu 400 mg (jako mesilát).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

10 potahovaných tablet

30 potahovaných tablet

90 potahovaných tablet

30x1 potahovaných tablet

60x1 potahovaných tablet

90x1 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

Užívejte pouze podle doporučení lékaře.

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Pro PVC/PVdC/Al blistry  
Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ  
NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
Velká Británie

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/13/845/009-011  
EU/1/13/845/012-014  
EU/1/13/845/020-022

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

č.š.:

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Imatinib Accord 400 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**BLISTR**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imatinib Accord 400 mg potahované tablety

Imatinibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Accord

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**



## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro uživatele

### Imatinib Accord 100 mg potahované tablety Imatinib Accord 400 mg potahované tablety Imatinibum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Imatinib Accord a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Imatinib Accord užívat
3. Jak se Imatinib Accord užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Imatinib Accord uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je Imatinib Accord a k čemu se používá

Imatinib Accord je lék obsahující léčivou látku imatinib. Tento lék tlumí růst abnormálních buněk u níže uvedených onemocnění, zahrnujících některé typy nádorů.

#### Imatinib Accord se používá k léčbě dospělých a dětí s:

- **Chronické myeloidní leukemie (CML).** Leukemie je nádorové onemocnění bílých krvinek. Bílé krvinky obvykle pomáhají organismu bojovat proti infekci. Chronická myeloidní leukemie je forma leukemie, při které určité abnormální bílé krvinky (nazvané myeloidní buňky) začnou růst nekontrolovaně.
- **Philadelphia chromozom pozitivní akutní lymfoblastické leukemie (Ph-pozitivní ALL).** Leukemie je nádorové onemocnění bílých krvinek. Tyto bílé krvinky obvykle pomáhají tělu bojovat proti infekci. Akutní lymfoblastická leukemie je forma leukemie, při které určité abnormální bílé krvinky (nazvané lymfoblasty) začnou růst nekontrolovaně. Imatinib Accord tlumí růst těchto buněk.

#### Imatinib Accord se užívá k léčbě dospělých s:

- **Myelodysplastického/myeloproliferativního onemocnění (MDS/MPD).** Jde o skupinu onemocnění krve, při kterém některé bílé krvinky začnou růst nekontrolovaně. Imatinib Accord tlumí růst těchto buněk u určitého typu těchto onemocnění.
  - **Syndromu hypereozinofilie (HES) a/nebo chronické eozinofilní leukemie (CEL).** Jsou to krevní onemocnění, při nichž určité krvinky (nazvané eozinofily) začnou růst nekontrolovaně. Imatinib Accord tlumí růst těchto buněk u určitého typu těchto onemocnění.
  - **Dermatofibrosarkomu protuberans (DFSP).** DFSP je nádorové onemocnění pojivové tkáně, při kterém některé buňky začnou růst nekontrolovaně. Imatinib Accord tlumí růst těchto buněk.
- V následujícím textu této příbalové informace budeme pro tato onemocnění používat zkratky.

Jestliže máte nějaké dotazy, jak Imatinib Accord působí, nebo proč byl tento lék předepsán právě Vám, zeptejte se svého lékaře.

## **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Imatinib Accord užívat**

Imatinib Accord Vám bude předepsán pouze lékařem, který má zkušenosti s léčbou nádorového onemocnění krve nebo solidních nádorů (pevných ohraničených nádorů).

Dodržujte pečlivě všechna doporučení lékaře, i když se budou lišit od obecných informací uvedených v této příbalové informaci.

### **Neužívejte Imatinib Accord:**

- jestliže jste alergický(á) na imatinib nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud se Vás to týká, **oznamte to svému lékaři, aniž byste Imatinib Accord užíval(a).**

Jestliže si myslíte, že můžete být alergický(á), ale nejste si tím jistý(á), požádejte lékaře o radu.

### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Imatinib Accord se poradte se svým lékařem:

- jestliže máte nebo jste v minulosti měl(a) potíže s játry, ledvinami nebo se srdcem
- jestliže užíváte levothyroxin z důvodu odstranění štítné žlázy.
- pokud jste někdy měl (a) infekční hepatitidu B (žloutenka typu B) nebo toto onemocnění máte v současné době. Přípravek Imatinib Accord může hepatitidu B znovu aktivovat, což může v některých případech vést k úmrtí. Před zahájením léčby lékař pacienty pečlivě vyšetří s ohledem na možný výskyt známek této infekce.

Jestliže se Vás cokoliv z výše uvedeného týká, **oznamte to lékaři před užíváním přípravku Imatinib Accord.**

Pokud začnete velmi rychle přibývat na váze **během léčby přípravkem Imatinib Accord, sdělte to ihned svému lékaři.** Imatinib Accord může způsobit zadržování vody v těle (závažnou retenci tekutin).

Během užívání přípravku Imatinib Accord bude Váš lékař pravidelně sledovat, zda lék účinkuje. Také Vám bude pravidelně kontrolován krevní obraz a tělesná hmotnost.

### **Děti a dospívající**

Imatinib Accord je také léčba pro děti s CML. Nejsou žádné zkušenosti s podáváním u dětí s CML mladších než 2 roky. Zkušenosti s podáváním u dětí s Ph-pozitivní ALL jsou omezené a u dětí s MDS/MPD, DFSP a HES/CEL jsou velmi omezené.

U některých dětí a dospívajících, kteří užívají Imatinib Accord, se může projevit pomalejší tělesný růst, než je běžné. Lékař bude sledovat růst při pravidelných návštěvách.

### **Další léčivé přípravky a Imatinib Accord**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu (jako je paracetamol), včetně léčivých rostlin (jako je třezalka tečkovaná). Některé léky, pokud jsou užívány společně s přípravkem Imatinib Accord, mohou účinek přípravku Imatinib Accord ovlivňovat. Mohou zvýšit nebo naopak snížit účinnost přípravku Imatinib Accord, což vede buď ke zvýšení jeho nežádoucích účinků nebo ke snížení jeho účinnosti. Stejně tak může přípravek Imatinib Accord ovlivňovat i některé jiné léky.

Informujte svého lékaře, pokud užíváte léky zamezující tvorbě krevních sraženin.

### **Těhotenství, kojení a fertilita**

- Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.
- Užívání přípravku Imatinib Accord během těhotenství se nedoporučuje, pokud to není nezbytně nutné, protože může poškodit Vaše dítě. Váš lékař Vám vysvětlí možná rizika užívání přípravku Imatinib Accord během těhotenství.
- Ženám, které by mohly otěhotnět, se doporučuje během léčby účinná antikoncepce.
- Během léčby přípravkem Imatinib Accord nekojte.
- Pacienti, kteří se obávají o svou fertilitu během užívání přípravku Imatinib Accord, by se měli poradit se svým lékařem.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Při užívání tohoto léku můžete pociťovat závrať nebo ospalost nebo neostře vidět. Pokud se to stane, neřidte nebo neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, dokud se nebudete opět cítit dobře.

## **3. Jak se Imatinib Accord užívá**

Váš lékař Vám předepsal Imatinib Accord, protože máte závažné onemocnění. Imatinib Accord Vám může pomoci v boji proti tomuto onemocnění.

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Je důležité pokračovat v léčbě tak dlouho, jak Vám lékař nebo lékárník sdělí. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Nepřerušujte užívání Imatinib Accord, dokud Vám to Váš lékař neřekne. Pokud nemůžete užívat lék podle pokynů Vašeho lékaře nebo si myslíte, že ho již nepotřebujete, kontaktujte okamžitě svého lékaře.

### **Kolik přípravku Imatinib Accord máte užívat**

#### **Použití u dospělých**

Váš lékař Vám přesně sdělí, kolik tablet přípravku Imatinib Accord máte užívat.

#### **– Jestliže jste léčen(a) pro CML:**

Podle stavu Vašeho onemocnění je obvyklá počáteční dávka 400 mg nebo 600 mg.

- **400 mg** užitých jako 4 tablety po 100 mg nebo 1 tableta o 400 mg **jednou** denně
- **600 mg** užitých jako 6 tablet po 100 mg nebo 1 tableta o 400 mg plus 2 tablety po 100 mg **jednou** denně.

Pro CML Vám Váš lékař může podle Vaší odpovědi na léčbu předepsat zvýšení nebo snížení dávky. Jestliže je Vaše denní dávka 800 mg (8 tablet po 100 mg nebo 2 tablety po 400 mg), měl(a) byste užívat 4 tablety po 100 mg nebo 1 tabletu o 400 mg ráno a 4 tablety po 100 mg nebo 1 tabletu o 400 mg večer.

#### **– Jestliže jste léčen(a) pro Ph-pozitivní ALL:**

Počáteční dávka je 600 mg užitá jako 6 tablet po 100 mg nebo 1 tableta o 400 mg plus 2 tablety po 100 mg **jednou** denně.

#### **– Jestliže jste léčen(a) pro MDS/MPD:**

Počáteční dávka je 400 mg užitá jako 4 tablety po 100 mg nebo 1 tableta o 400 mg **jednou** denně.

- **Jestliže jste léčen(a) pro HES/CEL:**  
Počáteční dávka je 100 mg užitá jako 1 tableta o 100 mg **jednou** denně. Podle Vaší odpovědi na léčbu může Váš lékař zvážit zvýšení dávky na 400 mg podáním 4 tablet po 100 mg nebo jedné tablety o 400 mg **jednou** denně.
- **Jestliže jste léčen(a) pro DFSP:**  
Dávka je 800 mg denně, užitá jako 4 tablety po 100 mg nebo 1 tableta o 400 mg ráno a 4 tablety po 100 mg nebo 1 tableta o 400 mg večer.

#### **Použití u dětí a dospívajících**

Lékař Vám řekne, kolik tablet přípravku Imatinib Accord by mělo být podáno Vašemu dítěti. Množství podaného přípravku Imatinib Accord závisí na zdravotním stavu Vašeho dítěte, na jeho tělesné hmotnosti a výšce. Celková podaná denní dávka u dětí nesmí překročit 800 mg pro CML a 600 mg pro Ph-pozitivní ALL. Léčba může být Vašemu dítěti podávána buď jednou denně, nebo může být dávka rozdělena do dvou podání (polovina dávky ráno a polovina večer).

#### **Kdy a jak užívat Imatinib Accord**

- **Imatinib Accord užívejte s jídlem.** Můžete tak předejít žaludečním potížím při užívání přípravku Imatinib Accord.
- **Tablety polykejte celé a zapijte je velkou sklenicí vody.**  
Pokud nejste schopný(á) tablety spolknout, je možné rozpustit je ve sklenici minerální vody nebo v jablečném džusu.
- Použijte přibližně 50 ml na jednu 100mg tabletu nebo 200 ml na jednu 400mg tabletu.
- Míchejte lžičkou, dokud se tablety zcela nerozpustí.
- Když je tableta rozpuštěná, vypijte ihned celý obsah sklenice. Stopy rozpuštěných tablet mohou zůstat ve sklenici.

#### **Jak dlouho se Imatinib Accord užívá**

Imatinib Accord užívejte denně tak dlouho, jak Vám lékař sdělí.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Imatinib Accord, než jste měl(a)**

Jestliže jste nedopatřením užil(a) příliš mnoho tablet, sdělte to **ihned svému lékaři**. Můžete potřebovat lékařskou pomoc. Přineste balení léku sebou.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít Imatinib Accord**

- Jestliže jste zapomněl užít dávku, užijte ji ihned, jakmile si ten den vzpomenete. Pokud se však blíží doba další dávky, vynechte zapomenutou dávku.
- Poté pokračujte v obvyklém rozvrhu.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Ty jsou obvykle mírné až středně závažné.

**Některé nežádoucí účinky mohou být závažné. Informujte okamžitě svého lékaře, pokud se u Vás projeví:**

**Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob) **nebo časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- Rychlý přírůstek na váze. Imatinib Accord může způsobit zadržování vody v těle (závažná

- retence tekutin).
- Příznaky infekce, jako je horečka, silná zimnice, bolesti v krku nebo vřídky v ústech. Imatinib Accord může snižovat počet bílých krvinek v krvi, a tak u Vás může snáze dojít k infekci.
- Neočekávané krvácení nebo výskyt modřin (bez poranění).

**Méně časté** (mohou postihnout až 1 ze 100 osob) **nebo vzácné nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 z 1000 osob):

- Bolest na hrudi, nepravidelný srdeční tep (příznaky srdečních potíží).
- Kašel, ztížené nebo bolestivé dýchání (příznaky plicních potíží).
- Točení hlavy, závratě nebo mdloby (příznaky nízkého krevního tlaku).
- Pocit na zvracení, se ztrátou chuti k jídlu, tmavě zabarvená moč, žloutnutí kůže nebo očního bělma (příznaky jaterních potíží).
- Vyrážka, červená kůže s puchýřky na rtech, očích, kůži nebo v ústech, olupování kůže, horečka, zčervenání nebo nachová místa na kůži, svědění, pocit pálení, puchýřkovitá vyrážka (příznaky kožních potíží).
- Silné bolesti břicha, krev ve zvracích, stolici nebo v moči, černá stolice (příznaky potíží zažívacího traktu).
- Závažný pokles výdeje moči, pocit žízně (příznaky potíží ledvin).
- Nevolnost (pocit na zvracení) s průjmem a zvracením, bolest břicha nebo horečka (příznaky střevních potíží).
- Silné bolesti hlavy, slabost nebo ochrnutí končetin nebo obličeje, potíže s mluvením, náhlá ztráta vědomí (příznaky potíží nervového systému jako je krvácení nebo otok uvnitř lebky/mozku).
- Bledá kůže, pocit únavy a dušnost a tmavá moč (příznaky malého množství červených krvinek).
- Bolesti očí nebo zhoršené vidění, krvácení do očí.
- Bolest v kyčlích nebo potíže při chůzi.
- Necitlivé nebo studené prsty na rukou i nohou (příznaky Raynaudova syndromu).
- Náhlé otoky a zčervenání kůže (příznaky kožní infekce zvané celulitida).
- Potíže se sluchem.
- Svalová slabost a svalové křeče s abnormálním srdečním rytmem (příznaky změn hladiny draslíku v krvi).
- Podlitiny.
- Bolest žaludku s nevolností (pocitem na zvracení).
- Svalové křeče s horečkou, červenohnědou močí, bolestí svalů nebo svalovou ochablostí (příznaky svalových potíží).
- Bolest pánve někdy spojená s pocitem na zvracení a zvracením, s neočekávaným vaginálním (poševním) krvácením, pocit závratí, nebo mdloby z důvodu nízkého krevního tlaku (příznaky potíží s vaječníky nebo dělohou).
- Pocit na zvracení, dušnost, nepravidelný srdeční tep, zakalená moč, únava a/nebo kloubní potíže spojené s neobvyklými výsledky laboratorních testů (např. vysoká hladina draslíku, kyseliny močové a vápníku a nízké hladiny fosfátu v krvi).

**Není známo** (z dostupných údajů nelze určit):

- Kombinace závažné rozsáhlé vyrážky, pocitu nevolnosti, horečky, vysokého počtu určitého typu bílých krvinek či žlutá barva kůže nebo očí (příznaky žloutenky) s dušností, bolestí/nepříjemným pocitem na hrudi, výrazným snížením objemu moči a pocitem žízně atd. (příznaky alergické reakce spojené s léčbou).
- Chronické selhání ledvin.
- Recidiva (reaktivace) hepatitidy B, pokud jste v minulosti měl(a) toto onemocnění (infekce jater).

Pokud se u Vás projeví jakýkoli z výše uvedených nežádoucích účinků, **oznamte to okamžitě svému**

**lékaři.**

**Jiné nežádoucí účinky mohou zahrnovat:**

**Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- Bolesti hlavy nebo pocit únavy.
- Nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, průjem nebo porucha zažívání.
- Vyrážka.
- Svalové křeče nebo bolesti kloubů, svalů a kostí.
- Otoky, jako např. otoky kolem kotníků nebo oteklé oči.
- Zvýšení tělesné hmotnosti.

Jestliže Vás cokoliv z tohoto závažně postihne, **sdělte to svému lékaři.**

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- Nechutenství, ztráta hmotnosti nebo porušení chuti k jídlu.
- Pocit závratě a slabosti.
- Potíže se spánkem (nespavost).
- Výtok z očí se svěděním, zarudnutí a otoky (zánět spojivek), zvýšená produkce slz nebo neostré vidění.
- Krvácení z nosu.
- Bolesti nebo zduření břicha, nadýmání, pálení žáhy nebo zácpa.
- Svědění.
- Neobvyklá ztráta vlasů nebo jejich prořídnutí.
- Znečitlivění rukou nebo nohou.
- Vřidky v ústech.
- Bolesti kloubů s otoky.
- Sucho v ústech, suchá pleť nebo suché oči.
- Snížená nebo zvýšená citlivost kůže.
- Návaly horka, zimnice nebo noční pocení.

Jestliže Vás cokoliv z tohoto závažně postihne, **sdělte to svému lékaři.**

**Není známo** (z dostupných údajů nelze určit):

- Zčervenání a/nebo otoky dlaní rukou a chodidel, které mohou být doprovázené pocitem brnění a pálení.
- Zpomalení růstu u dětí a dospívajících.

Jestliže Vás cokoliv z tohoto závažně postihne, **sdělte to svému lékaři.**

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak Imatinib Accord uchovávat**

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce.
- PVC/PVdC/Al blistry  
Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
- Al/Al blistry  
Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

- Nepoužívejte, jestliže je obal poškozený nebo zaznamenáte známky jeho porušení.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co Imatinib Accord obsahuje

- Léčivou látkou je imatinibi mesilas. Jedna 100mg potahovaná tableta přípravku Imatinib Accord obsahuje 100 mg imatinibu (jako mesylát). Jedna 400mg potahovaná tableta přípravku Imatinib Accord obsahuje 400 mg imatinibu (jako mesylát).
- Dalšími složkami jsou mikrokrytalická celulóza, krospondon, hypromelosa 2910/6 (E464), magnesium-stearát a bezvodý oxid křemičitý. Potah tablety je z hypromelosity 2910/6 (E464), mastku (E553b), polyethylenglykolu, žlutého oxidu železitého (E172) a červeného oxidu železitého (E172).

### Jak Imatinib Accord vypadá a co obsahuje toto balení

Imatinib Accord 100 mg potahované tablety jsou hnědooranžové, kulaté, bikonvexní potahované tablety, s vyraženým „IM“ na jedné straně půlicí rýhy a „T1“ na druhé straně půlicí rýhy a hladké na druhé straně tablety.

Imatinib Accord 400 mg potahované tablety jsou hnědooranžové, oválné, bikonvexní potahované tablety, s vyraženým „IM“ na jedné straně půlicí rýhy a „T2“ na druhé straně půlicí rýhy a hladké na druhé straně tablety.

Imatinib Accord 100 mg potahované tablety jsou k dostání v baleních obsahujících 20, 60, 120 nebo 180 tablet, ale ve Vaší zemi nemusí být dostupné všechny velikosti.

Tablety Imatinib Accord 100 mg jsou navíc k dispozici v perforovaném blistrovém balení (PVC/PVdC/Alu) po jedné dávce v krabičkách o velikostech 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 nebo 180x1 film-potahovaných tablet.

Imatinib Accord 400 mg potahované tablety jsou k dostání v baleních obsahujících 10, 30 nebo 90 tablet, ale ve Vaší zemi nemusí být dostupné všechny velikosti.

Tablety Imatinib Accord 400 mg jsou navíc k dispozici v perforovaném blistrovém balení (PVC/PVdC/Alu) po jedné dávce v krabičkách o velikostech 30x1, 60x1 nebo 90x1 potahovaných tablet.

### Držitel rozhodnutí o registraci

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow,  
Middlesex, HA1 4HF  
Velká Británie

### Výrobce

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow,  
Middlesex, HA1 4HF  
Velká Británie



nebo  
Pharmacare Premium Ltd  
HHF 003, Hal Far Industrial Estet,  
Birzebbugia, BBG 3000, Malta

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>