

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Imatinib Accord 100 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg imatinibu (ako mesilátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Imatinib Accord 100 mg filmom obalené tablety:

Oranžovožlté, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety, na jednej strane s deliacou ryhou s vyrazeným „IM“ na jednej strane ryhy a „T1“ na druhej strane ryhy a bez označenia na druhej strane.

Deliaca ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Imatinib Accord je indikovaný na liečbu

- dospelých a pediatrických pacientov s novodiagnostikovanou chronickou myelocytovou leukémiou (CML) s pozitívnym (Ph+) chromozómom Philadelphia (bcr-abl), u ktorých sa transplantácia kostnej drene nepovažuje za liečbu 1. línie.
- dospelých a pediatrických pacientov s Ph+ CML v chronickej fáze po zlyhaní liečby interferónom alfa alebo v akcelerovanej fáze alebo v blastickej kríze.
- dospelých a pediatrických pacientov s novodiagnostikovanou akútnou lymfoblastickou leukémiou s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+ ALL) v spojení s chemoterapiou.
- dospelých pacientov pri relapse alebo refraktérnej Ph+ ALL ako monoterapia.
- dospelých pacientov s myelodysplastickými/myeloproliferatívnymi ochoreniami (MDS/MPD) spojenými s preskupeniami génu receptora doštičkového rastového faktora (PDGFR).
- dospelých pacientov s pokročilým hypereozinofilným syndrómom (HES) a/alebo chronickou eozinofilovou leukémiou (CEL) s preskupením FIP1L1-PDGFR α .
- dospelých pacientov s neresekovateľným dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) a dospelých pacientov s rekurentným a/alebo metastazujúcim DFSP, u ktorých nie je možný chirurgický zákrok.

Účinnok imatinibu na výsledok transplantácie kostnej drene sa nestanovil.

U dospelých a pediatrických pacientov sa účinnosť imatinibu zakladá na stupni celkovej hematologickej a cytogenetickej odpovede a prežívaní bez progresie pri CML, na stupni hematologickej a cytogenetickej odpovede pri Ph+ ALL, MDS/MPD, na stupni hematologickej odpovede pri HES/CEL a na stupni objektívnej odpovede u dospelých pacientov s neresekovateľným a/alebo metastazujúcim DFSP. Skúsenosti s imatinibom u pacientov s MDS/MPD spojenými s preskupeniami génu PDGFR sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.1). Okrem pri novodiagnostikovanej chronickej fáze CML nie sú kontrolované klinické skúšania, ktoré by preukázali klinickú prospešnosť alebo predĺžené prežívanie pri týchto ochoreniach.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie pri CML u dospelých pacientov

U dospelých pacientov v chronickej fáze CML je odporúčaná dávka Imatinib Accord 400 mg/deň. Chronickú fázu CML definuje splnenie všetkých nasledujúcich kritérií: blasty v krvi a kostnej dreni < 15%, bazofily v periférnej krvi < 20%, trombocyty > $100 \times 10^9/l$.

U dospelých pacientov v akcelerovanej fáze je odporúčaná dávka Imatinib Accord 600 mg/deň. Akcelerovanú fázu definuje splnenie ktoréhokolvek z nasledujúcich kritérií: blasty v krvi alebo kostnej dreni $\geq 15\%$, ale < 30%, blasty + promyelocyty v krvi alebo kostnej dreni $\geq 30\%$ (ak blasty < 30%), bazofily v periférnej krvi $\geq 20\%$, trombocyty < $100 \times 10^9/l$ bez súvislosti s liečbou.

U dospelých pacientov v blastickej kríze je **odporúčaná** dávka lieku Imatinib 600 mg/deň. Blastickú krízu definujú blasty v krvi alebo kostnej dreni $\geq 30\%$ alebo extramedulárne postihnutie iné ako hepatosplenomegália.

Trvanie liečby: V klinických skúšaní sa v liečbe imatinibom pokračovalo až do progresie ochorenia. Účinnosť ukončenia liečby po dosiahnutí kompletnej cytogenetickej odpovede sa nesledoval.

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

Dávkovanie pri CML u detí

Dávkovanie u detí sa má stanoviť podľa plochy povrchu tela (mg/m^2). Odporúča sa denná dávka $340 mg/m^2$ u detí v chronickej fáze CML a v pokročilých fázach CML (nemá sa prekročiť celková dávka 800 mg). Liek možno podávať buď raz denne, alebo dennú dávku možno rozdeliť na dve podania – jedno ráno a jedno večer. Odporúčania pre dávkovanie sa v súčasnosti zakladajú na malom počte pediatrických pacientov (pozri časti 5.1 a 5.2). Nie sú skúsenosti s liečbou detí mladších ako 2-ročných.

O zvýšení dávky z $340 mg/m^2$ denne na $570 mg/m^2$ denne (nemá sa prekročiť celková dávka 800 mg) u detí možno uvažovať, pokiaľ nevzniknú závažné nežiaduce reakcie na liek a nie je prítomná závažná neutropénia alebo trombocytopenia nesúvisiaca s leukémiou, za nasledujúcich okolností: progresia ochorenia (kedykoľvek); nedosiahnutie uspokojivej hematologickej odpovede po najmenej 3 mesiacoch liečby; nedosiahnutie cytogenetickej odpovede po 12 mesiacoch liečby; alebo vymiznutie predtým dosiahnutej hematologickej a/alebo cytogenetickej odpovede. Po zvýšení dávky sa musia pacienti dôsledne sledovať pre možnosť zvýšeného výskytu nežiaducich reakcií pri vyšších dávkovaniach.

Dávkovanie pri Ph+ ALL u dospelých pacientov

U dospelých pacientov s Ph+ ALL je odporúčaná dávka lieku Imatinib 600 mg/deň. Hematológovia, ktorí sú odborníkmi na vedenie liečby tohto ochorenia, majú dohliadať na liečbu počas všetkých fáz poskytovania starostlivosti.

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

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

Dávkovanie pri Ph+ ALL u detí

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

Dávkovanie pri MDS/MPD

U dospelých pacientov s MDS/MPD je odporúčaná dávka lieku Imatinib Accord 400 mg/deň.

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

Dávkovanie pri HES/CEL

U dospelých pacientov s HES/CEL je odporúčaná dávka lieku Imatinib Accord 100 mg/deň.

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

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

Dávkovanie pri DFSP

U dospelých pacientov s DFSP je odporúčaná dávka lieku Imatinib 800 mg/deň.

Úprava dávkovania pre nežiaduce reakcie

Nehematologické nežiaduce reakcie

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

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

Hematologické nežiaduce reakcie

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

Úprava dávky pre neutropéniu a trombocytopéniu:

HES/CEL (začiatková dávka 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	1. Prerušiť podávanie lieku Imatinib Accord, kým ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l a počet trombocytov ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Pokračovať v liečbe liekom Imatinib Accord predošlou dávkou (t.j. pred závažnou nežiaducou reakciou).
Chronická fáza CML, MDS/MPD (začiatková dávka 400 mg) HES/CEL (pri dávke 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	1. Prerušiť podávanie lieku Imatinib Accord, kým ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l a počet trombocytov ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Pokračovať v liečbe liekom Imatinib Accord predošlou dávkou (t.j. pred závažnou nežiaducou reakciou). 3. Pri opakovanom poklese ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počtu trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l zopakovať krok 1 a

		pokračovať v liečbe liekom Imatinib Accord zníženou dávkou 300 mg.
Chronická fáza CML u detí (pri dávke 340 mg/m ²)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prerušiť podávanie lieku Imatinib Accord, kým ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l a počet trombocytov ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Pokračovať v liečbe liekom Imatinib Accord predošlou dávkou (t.j. pred závažnou nežiaducou reakciou). 3. Pri opakovanom poklese ANC < 1,0 x 10⁹/l a/alebo počtu trombocytov < 50 x 10⁹/l zopakovať krok 1 a pokračovať v liečbe liekom Imatinib Accord zníženou dávkou 260 mg/m².
Akcelerovaná fáza CML a blastická kríza a Ph+ ALL (začiatková dávka 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Overiť, či cytopénia súvisí s leukémiou (punkcia alebo biopsia kostnej drene). 2. Ak cytopénia nesúvisí s leukémiou, znížiť dávku lieku Imatinib Accord na 400 mg. 3. Ak cytopénia pretrváva počas 2 týždňov, znížiť dávku ďalej na 300 mg. 4. Ak cytopénia pretrváva počas 4 týždňov a ešte stále nesúvisí s leukémiou, vysadiť Imatinib Accord, kým ANC ≥ 1 x 10⁹/l a počet trombocytov ≥ 20 x 10⁹/l, potom pokračovať v liečbe Imatinib Accord dávkou 300 mg.
Akcelerovaná fáza CML a blastická kríza u detí (začiatková dávka 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Overiť, či cytopénia súvisí s leukémiou (punkcia alebo biopsia kostnej drene). 2. Ak cytopénia nesúvisí s leukémiou, znížiť dávku lieku Imatinib Accord na 260 mg/m². 3. Ak cytopénia pretrváva počas 2 týždňov, znížiť dávku ďalej na 200 mg/m². 4. Ak cytopénia pretrváva počas 4 týždňov a ešte stále nesúvisí s leukémiou, vysadiť Imatinib Accord, kým ANC ≥ 1 x 10⁹/l a počet trombocytov ≥ 20 x 10⁹/l, potom pokračovať v liečbe dávkou 200 mg/m².
DFSP (pri dávke 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prerušiť podávanie lieku Imatinib Accord, kým ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l a počet trombocytov ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Pokračovať v liečbe liekom Imatinib Accord dávkou 600 mg. 3. Pri opakovanom poklese ANC < 1,0 x 10⁹/l a/alebo počtu trombocytov < 50 x 10⁹/l zopakovať krok 1 a pokračovať v liečbe liekom Imatinib Accord zníženou dávkou 400 mg.
ANC = absolútny počet neutrofilov ^a výskyt po najmenej 1 mesiaci liečby		

Osobitné skupiny pacientov

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

Hodnotenie poruchy funkcie pečene:

Porucha funkcie pečene	Testy funkcie pečene
Lahká	Celkový bilirubín: = 1,5 ULN AST: > ULN (hodnota môže byť normálna alebo < ULN, ak celkový bilirubín je > ULN)
Stredne ťažká	Celkový bilirubín: > 1,5–3,0 ULN AST: akákoľvek hodnota
Ťažká	Celkový bilirubín: > 3–10 ULN AST: akákoľvek hodnota

ULN = horná hranica normálneho rozmedzia zdravotníckeho zariadenia

AST = aspartátaminotransferáza

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

Starší ľudia: Farmakokinetika imatinibu sa nesledovala osobitne u starších ľudí. V klinických skúšaníach s dospelými pacientmi, z ktorých viac ako 20% bolo 65-ročných a starších, sa nepozorovali významné rozdiely vo farmakokinetike súvisiace s vekom. Nie je potrebné osobitné odporúčanie pre dávkovanie u starších ľudí.

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

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

Spôsob podávania

Predpísaná dávka sa podáva perorálne s jedlom a veľkým pohárom vody, aby sa minimalizovalo riziko podráždenia gastrointestinálneho traktu. Dávky 400 mg alebo 600 mg sa majú podávať raz denne, zatiaľ čo dávka 800 mg sa má podávať ako 400 mg dvakrát denne, ráno a večer. U pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať filmom obalené tablety, možno tablety zriediť v pohári obyčajnej vody alebo jablkovej šťavy. Požadovaný počet tabliet by mal byť umiestnený do odpovedajúceho množstva nápoja (približne 50 ml na každú 100mg tabletu a 200 ml na každú 400mg tabletu) a zamiešaný lyžičkou. Tekutina by mala byť podaná ihneď po úplnom rozpustení tabliet.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

Hypotyreóza

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

Hepatotoxicita

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

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

Zadržiavanie tekutiny

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

Pacienti s ochorením srdca

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

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

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

Gastrointestinálne krvácanie

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

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

Syndróm z rozpadu nádoru

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

Reaktivácia hepatitídy B

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

Pacienti majú byť vyšetrení na HBV infekciu pred začatím liečby liekom Imatinib Accord. Pred začatím liečby u pacientov s pozitívnym sérologickým testom na hepatitídu B (vrátane pacientov s aktívnym ochorením) a u pacientov s pozitívnym testom na HBV infekciu počas liečby je potrebné konzultovať s odborníkmi na ochorenia pečene a liečbu hepatitídy B. Prenášači vírusu HBV, ktorí potrebujú liečbu liekom Imatinib Accord, majú byť pozorne sledovaní na prejavy a symptómy aktívnej HBV infekcie počas celej liečby a niekoľko mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

Laboratórne vyšetrenia

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

U pacientov, ktorí dostávajú imatinib, sa majú pravidelne vykonávať testy funkcie pečene (aminotransferázy, bilirubín, alkalická fosfatáza).

U pacientov so zhoršenou funkciou obličiek sa expozícia imatinibu v plazme zdá byť vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek, pravdepodobne ako následok zvýšenej plazmatickej hladiny alfa-kyslého glykoproteínu (AGP), bielkoviny viažucej imatinib u týchto pacientov. Pacientom so zhoršenou funkciou obličiek sa má podať najnižšia začiatková dávka. Pri liečbe pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek je potrebná opatrnosť. Dávku možno znížiť, ak nie je tolerovaná (pozri časti 4.5 a 5.2).

Dlhodobá liečba imatinibom môže byť spojená s klinicky významným obmedzením renálnych funkcií. Z tohto dôvodu majú byť renálne funkcie pred začatím liečby imatinibom vyhodnotené a počas liečby starostlivo sledované, pozornosť má byť venovaná pacientom, u ktorých sa prejavujú rizikové faktory pre renálnu dysfunkciu. Ak je zistená renálna dysfunkcia, musí byť predpísané vhodné opatrenia a liečba, ktoré sú v súlade so štandardnými liečebnými odporúčaniami.

Pediatrická populácia

Zaznamenali sa hlásenia o prípadoch spomalenia rastu u detí a prepupertálnych detí, ktoré dostávali imatinib. Dlhodobé účinky dlhotrvajúcej liečby imatinibom na rast u detí nie sú známe. Preto sa počas liečby imatinibom odporúča dôsledné monitorovanie rastu u detí (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Liečivá, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie imatinibu:

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

Liečivá, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie imatinibu:

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

Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môže zmeniť imatinib

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

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

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

Imatinib *in vitro* inhibuje O-glukuronidáciu paracetamolu s hodnotou K_i 58,5 mikromol/l. Táto inhibícia sa nepozorovala *in vivo* po podaní imatinibu 400 mg a 1000 mg paracetamolu. Vyššie dávky imatinibu a paracetamolu sa nesledovali.

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

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

Gravidita

Údaje o použití imatinibu u gravidných žien sú obmedzené. Po uvedení lieku na trh boli u žien užívajúcich imatinibu zaznamenané spontánne potraty a vrodené anomálie detí. Štúdie na zvieratách však

preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3) a nie len známe potenciálne riziko pre plod. Imatinib sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne potrebné. Ak sa použije počas gravidity, pacientka sa musí oboznámiť s prípadným rizikom pre plod.

Laktácia

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

Fertilita

V predklinických štúdiách nebola ovplyvnená fertilita samcov a samíc potkana (pozri časť 5.3). Štúdie o pacientoch užívajúcich Imatinib Accord a jeho účinku na fertilitu a gametogénu sa nevykonali. Pacienti, ktorých znepokojuje ich fertilita počas liečby liekom Imatinib accord, sa majú poradiť so svojím lekárom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

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

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

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

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

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

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

Nežiaduce reakcie a ich frekvencie sú uvedené v Tabuľke 1.

Tabuľka 1 Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Infekcie a nákazy	
<i>Menej časté:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nazofaryngitída, pneumónia ¹ , sinusitída, celulitída, infekcia horných dýchacích ciest, chrípka, infekcia močových ciest, gastroenteritída, sepsa
<i>Zriedkavé:</i>	Hubová infekcia
<i>Neznáme:</i>	Reaktivácia hepatitídy B*
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
<i>Zriedkavé:</i>	Syndróm z rozpadu nádoru
<i>Neznáme:</i>	Krvácanie nádoru/nekróza nádoru*
Poruchy imunitného systému	
<i>Neznáme:</i>	Anafylaktický šok*
Poruchy krvi a lymfatického systému	
<i>Veľmi časté:</i>	Neutropénia, trombocytopénia, anémia
<i>Časté:</i>	Pancytopenia, febrilná neutropénia
<i>Menej časté:</i>	Trombocytémia, lymfopénia, útlm kostnej drene, eozinofília, lymfadenopatia
<i>Zriedkavé:</i>	Hemolytická anémia
Poruchy metabolizmu a výživy	
<i>Časté:</i>	Anorexia
<i>Menej časté:</i>	Hypokaliémia, zvýšenie chuti do jedenia, hypofosfatémia, zníženie chuti do jedenia, dehydratácia, dna, hyperurikémia, hyperkalcémia, hyperglykémia, hyponatriémia
<i>Zriedkavé:</i>	Hyperkaliémia, hypomagneziémia
Psychické poruchy	
<i>Časté:</i>	Nespavosť
<i>Menej časté:</i>	Depresia, zníženie libida, úzkosť
<i>Zriedkavé:</i>	Zmätenosť
Poruchy nervového systému	
<i>Veľmi časté:</i>	Bolesť hlavy ²
<i>Časté:</i>	Závraty, parestézia, poruchy vnímania chuti, hypoestézia
<i>Menej časté:</i>	Migréna, somnolencia, synkopa, periférna neuropatia, zhoršenie pamäti, zápal sedacieho nervu, syndróm nepokojných nôh, tremor, krvácanie do mozgu

<i>Zriedkavé:</i>	Zvýšenie vnútroľbkového tlaku, kŕče, neuritída zrkového nervu
<i>Neznáme:</i>	Cerebrálny edém*
Poruchy oka	
<i>Časté:</i>	Edém mihalnice, zvýšená lakrimácia, krvácanie do spojoviek, konjunktivitída, suchosť očí, neostre videnie
<i>Menej časté:</i>	Podráždenie očí, bolesť očí, orbitálny edém, krvácanie do skléry, krvácanie do sietnice, blefaritída, makulárny edém
<i>Zriedkavé:</i>	Katarakta, glaukóm, edém zrkovej papily
<i>Neznáme:</i>	Krvácanie do sklovca*
Poruchy ucha a labyrintu	
<i>Menej časté:</i>	Vertigo, tinitus, strata sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
<i>Menej časté:</i>	Palpitácie, tachykardia, kongestívne zlyhanie srdca ³ , pľúcny edém
<i>Zriedkavé:</i>	Arytmia, fibrilácia predsiení, zastavenie srdca, infarkt myokardu, angina pectoris, perikardový výpotok
<i>Neznáme:</i>	Perikarditída*, tamponáda srdca*
Poruchy ciev⁴	
<i>Časté:</i>	Návaly tepla, krvácanie
<i>Menej časté:</i>	Hypertenzia, hematóm, subdurálny hematóm, periférny pocit chladu, hypotenzia, Raynaudov fenomén
<i>Neznáme:</i>	Trombóza, embolus*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
<i>Časté:</i>	Dyspnoe, epistaxa, kašeľ
<i>Menej časté:</i>	Pleurálny výpotok ⁵ , bolesť hltana a hrtana, faryngitída
<i>Zriedkavé:</i>	Bolesť pohrudnice, pľúcna fibróza, pľúcna hypertenzia, krvácanie do pľúc
<i>Neznáme:</i>	Akútne respiračné zlyhávanie ^{10*} , intersticiálna choroba pľúc*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
<i>Veľmi časté:</i>	Nauzea, hnačka, vracanie, dyspepsia, bolesť brucha ⁶
<i>Časté:</i>	Flatulencia, distenzia brucha, gastroezofagálny reflux, zápcha, suchosť v ústach, gastritída
<i>Menej časté:</i>	Stomatitída, ulcerácia v ústach, gastrointestinálne krvácanie ⁷ , eruktácia, meléna, ezofagitída, ascites, vred žalúdka, hemateméza, cheilitída, dysfágia, pankreatitída
<i>Zriedkavé:</i>	Kolitída, ileus, zápalové ochorenie čriev
<i>Neznáme:</i>	Ileus/obštrukcia čriev*, gastrointestinálna perforácia*, divertikulitída*, gastrická antrálna vaskulárna ektázia (GAVE)*
Poruchy pečene a žľových ciest	
<i>Časté:</i>	Zvýšenie pečeňových enzýmov
<i>Menej časté:</i>	Hyperbilirubinémia, hepatitída, žltáčka
<i>Zriedkavé:</i>	Zlyhanie pečene ⁸ , nekróza pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
<i>Veľmi časté:</i>	Periorbitálny edém, dermatitída/ekzém/exantém
<i>Časté:</i>	Pruritus, edém tváre, suchosť kože, erytém, alopecia, nočné potenie, reakcie z fotosenzitivity
<i>Menej časté:</i>	Pľuzgierovitý exantém, zmliaždeniny, zvýšené potenie, urtikária, ekchymóza, zvýšená náchylnosť k tvorbe pomliaždenín, hypotrichóza, znížená pigmentácia kože, exfoliatívna dermatitída, lámavosť nechťov, folikulitída, petechie, psoriáza, purpura, zvýšená pigmentácia kože, bulózne erupcie
<i>Zriedkavé:</i>	Akútna febrilná neutrofilná dermatóza (Sweetov syndróm), zmena sfarbenia nechťov, angioneurotický edém, vezikulárny exantém, erythema multiforme, leukocytoklastická vaskulitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)
<i>Neznáme:</i>	Syndróm palmoplantárnej erytro dyzestézie*, lichenoidná keratóza*, lichen planus*, toxická epidermálna nekrolýza*, liekový exantém s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)*

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
<i>Veľmi časté:</i>	Svalové kŕče, bolesti kostry a svalstva vrátane myalgie, artralgie a bolesti kostí ⁹
<i>Časté:</i>	Opuch kĺbov
<i>Menej časté:</i>	Stuhnutosť kĺbov a svalov
<i>Zriedkavé:</i>	Svalová slabosť, artritída, rabdomyolýza/myopatia
<i>Neznáme:</i>	Avaskulárna nekróza/nekróza bedra*, spomalenie rastu u detí*
Poruchy obličiek a močových ciest	
<i>Menej časté:</i>	Bolesť obličiek, hematúria, akútne zlyhanie obličiek, častejšie močenie
<i>Neznáme:</i>	Chronické zlyhanie obličiek
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
<i>Menej časté:</i>	Gynekomastia, erektilná dysfunkcia, menorágia, nepravidelná menštruácia, porucha sexuálnej funkcie, bolesť bradaviek, zväčšenie prsníkov, skrotálny edém
<i>Zriedkavé:</i>	Hemoragické corpus luteum/hemoragická ovariálna cysta
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
<i>Veľmi časté:</i>	Retencia tekutiny a edém, únava
<i>Časté:</i>	Slabosť, pyrexia, anasarka, zimnica, triaška
<i>Menej časté:</i>	Bolesť na hrudi, celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
<i>Veľmi časté:</i>	Zvýšenie hmotnosti
<i>Časté:</i>	Zníženie hmotnosti
<i>Menej časté:</i>	Zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšenie alkalickéj fosfatázy v krvi
<i>Zriedkavé:</i>	Zvýšenie amylázy v krvi

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

- 1 Pneumónia sa zaznamenala najčastejšie u pacientov s transformovanou CML a u pacientov s GIST.
- 2 Bolesť hlavy bola najčastejšia u pacientov s GIST.
- 3 Pri zohľadnení pacientorokov sa srdcové príhody, vrátane kongestívneho zlyhania srdca, pozorovali častejšie u pacientov s transformovanou CML ako u pacientov s chronickou CML.
- 4 Návaly tepla boli najčastejšie u pacientov s GIST a krvácanie (hematóm, hemorágia) bolo najčastejšie u pacientov s GIST a s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC).
- 5 Pleurálny výpotok bol hlásený častejšie u pacientov s GIST a u pacientov s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC) ako u pacientov s chronickou CML.
- 6+7 Bolesť brucha a gastrointestinálne krvácanie sa najčastejšie pozorovali u pacientov s GIST.
- 8 Zaznamenalo sa niekoľko smrteľných prípadov zlyhania pečene a nekrózy pečene.
- 9 Bolesť svalov a kostí a s ňou súvisiace udalosti sa pozorovali častejšie u pacientov s CML ako u pacientov s GIST.
- 10 Smrteľné prípady sa zaznamenali u pacientov s pokročilým ochorením, závažnými infekciami, ťažkou neutropéniou a inými závažnými sprievodnými ochoreniami.

Odchýlky laboratórnych hodnôt

Hematologické vyšetrenia

Cytopénie, hlavne neutropénia a trombocytopenia, sa opakovane pozorovali vo všetkých klinických skúšaníach pri CML, so sklonom k častejšiemu výskytu pri vysokých dávkach ≥ 750 mg (klinické skúšanie fázy I). Výskyt cytopénií však jednoznačne závisel aj od fázy ochorenia, pričom 3. alebo 4. stupeň neutropénií (ANC $< 1,0 \times 10^9/l$) a trombocytopénií (počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$) sa

vyskytoval 4- až 6-krát častejšie v blastickej kríze a akcelerovanej fáze (59 – 64 % neutropénii a 44 – 63 % trombocytopenii) v porovnaní s novodiagnostikovanými pacientmi v chronickej fáze CML (16,7 % neutropénii a 8,9 % trombocytopenii). Pri novodiagnostikovanej chronickej fáze CML sa pozoroval 4. stupeň neutropénie (ANC < 0,5 x 10⁹/l) u 3,6 % pacientov a trombocytopenie (počet trombocytov < 10 x 10⁹/l) u menej ako 1 % pacientov. Medián trvania neutropenických epizód bol zvyčajne v rozmedzí 2 až 3 týždňov, trombocytopenických epizód 3 až 4 týždňov. Tieto udalosti možno obvykle zvládnuť buď znížením dávky, alebo prerušením liečby imatinibom, ale v zriedkavých prípadoch si môžu vyžadovať trvalé ukončenie liečby. U pediatrických pacientov s CML boli najčastejšie pozorovanými príznakmi toxicity 3. alebo 4. stupeň cytopénii vrátane neutropénie, trombocytopenie a anémie. Spravidla sa vyskytujú počas prvých mesiacov liečby.

V klinickom skúšaní u pacientov s neresekovateľným a/alebo metastazujúcim GIST sa zaznamenala anémia 3. stupňa v 5,4 % a 4. stupňa v 0,7 % prípadov a mohla súvisieť s gastrointestinálnym krvácaním alebo krvácaním vo vnútri nádoru aspoň u niektorých z týchto pacientov. Neutropénia 3. stupňa sa pozorovala u 7,5 % a 4. stupňa u 2,7 % pacientov, trombocytopenia 3. stupňa u 0,7 % pacientov. U žiadneho pacienta sa nevyvinula trombocytopenia 4. stupňa. Pokles počtu leukocytov (WBC) a neutrofilov sa vyskytoval najmä počas prvých 6 týždňov liečby, neskôr boli hodnoty pomerne stále.

Biochemické vyšetrenia

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

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reaktivácia hepatitídy B

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

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

Dospelí

1200 až 1600 mg (trvanie sa rôznilo od 1 do 10 dní): Nauzea, vracanie, hnačka, exantém, erytém, edém, opuch, únava, svalové kŕče, trombocytopenia, pancytopenia, bolesť brucha, bolesť hlavy, znížená chuť do jedenia.

1800 až 3200 mg (až 3200 mg denne počas 6 dní): Slabosť, myalgia, zvýšená kreatínfosfokináza, zvýšený bilirubín, bolesť žalúdka a čriev.

6400 mg (jednorazová dávka): V literatúre zaznamenaný jeden prípad jedného pacienta, u ktorého sa vyskytla nauzea, vracanie, bolesť brucha, pyrexia, opuch tváre, znížený počet neutrofilov, zvýšené aminotransferázy.

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

Pediatrická populácia

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, inhibítor proteínkinázy, ATC kód: L01XE01

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

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

Imatinib je tiež inhibítor tyrozínkináz receptora rastového faktora odvodeného od trombocytov (PDGF), PDGF-R a inhibuje bunkové deje sprostredkované PDGF. Konštitutívna aktivácia proteínytyrozínkináz receptora PDGF alebo abl ako dôsledok spojenia s rôznymi partnerskými bielkovinami alebo konštitutívna tvorba PDGF sa preukázali v patogenéze MDS/MPD, HES/CEL a DFSP. Imatinib inhibuje signalizáciu a proliferáciu buniek stimulovaných disregulovanou aktivitou kináz PDGFR a abl.

Klinické skúšania pri chronickej myelocytovej leukémii

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

Tri veľké medzinárodné otvorené, nekontrolované klinické skúšania fázy II sa vykonali s pacientmi s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+) v pokročilej, blastickej alebo akcelerovanej fáze ochorenia, inými Ph+ leukémiami, alebo s CML v chronickej fáze po zlyhaní predchádzajúcej liečby interferónom alfa (IFN). Vykonalo sa jedno veľké, otvorené, multicentrické, medzinárodné, randomizované klinické skúšanie fázy III s pacientmi s novodiagnostikovanou Ph+ CML. Okrem toho sa liečili deti v dvoch klinických skúšaniach fázy I a v jednom klinickom skúšaní fázy II.

Vo všetkých klinických skúšaniach bolo 38 – 40 % pacientov vo veku \geq 60 rokov a 10 – 12 % pacientov vo veku \geq 70 rokov.

Novodiagnostikovaná chronická fáza: Toto klinické skúšanie fázy III u dospelých pacientov porovnávalo liečbu buď samotným Imatinib Accord, alebo kombináciou interferónu alfa (IFN) a cytarabínu (Ara-C). Pacientom s nedostatočnou odpoveďou (nedostatočná kompletná hematologická

odpoveď (CHR) po 6 mesiacoch, zvyšovanie WBC, žiadna veľká cytogenetická odpoveď (MCyR) po 24 mesiacoch), stratou odpovede (strata CHR alebo MCyR) alebo so závažnou neznášanlivosťou liečby sa umožnil prechod do skupiny alternatívnej liečby. V skupine s Imatinib Accord pacienti dostávali dávku 400 mg denne. V skupine IFN dostávali pacienti cieľovú dávku IFN 5 mil. IU/m²/deň subkutánne v kombinácii s Ara-C 20 mg/m²/deň subkutánne počas 10 dní v mesiaci.

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

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

(Najlepší stupeň odpovede)	Imatinib Accord n=553	IFN+Ara-C n=553
Hematologická odpoveď		
Podiel CHR n (%) [95% CI]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
Cytogenetická odpoveď		
Veľká odpoveď n (%) [95% CI]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%, 27,1%]
Kompletná CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Čiastočná CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekulárna odpoveď**		
Veľká odpoveď po 12 mesiacoch (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Veľká odpoveď po 24 mesiacoch (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Veľká odpoveď po 84 mesiacoch (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, Fischerov test		
** percentuálne podiely molekulárnej odpovede sú založené na dostupných vzorkách		
Kritériá hematologickej odpovede (všetky odpovede sa majú potvrdiť po ≥ 4 týždňoch): WBC < 10 x 10 ⁹ /l, trombocyty < 450 x 10 ⁹ /l, myelocyty+metamyelocyty < 5% v krvi, žiadne blasty a promyelocyty v krvi, bazofily < 20%, žiadne extramedulárne postihnutie		
Kritériá cytogenetickej odpovede: kompletná (0% Ph+ metafáz), čiastočná (1–35%), malá (36–65%) alebo minimálna (66–95%). Veľká odpoveď (0–35%) zahŕňa kompletne aj čiastočné odpovede.		
Kritériá veľkej molekulárnej odpovede: v periférnej krvi zníženie množstva transkriptov Bcr-Abl ≥ 3 logaritmy (namerané pomocou PCR stanovenia reverznej transkriptázy v reálnom čase) oproti štandardizovanej východiskovej hodnote.		

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

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

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

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

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

V tomto klinickom skúšaní boli povolené zvýšenia dávky zo 400 mg denne na 600 mg denne, potom zo 600 mg denne na 800 mg denne. Po 42 mesiacoch následného sledovania došlo u 11 pacientov k potvrdenej strate (v priebehu 4 týždňov) cytogenetickej odpovede. Z týchto 11 pacientov sa zvýšila dávka až na 800 mg denne u 4 pacientov, z ktorých 2 znovu dosiahli cytogeneticкую odpoveď (1 čiastočnú a 1 kompletnú, pričom tento pacient dosiahol aj molekulárnu odpoveď), zatiaľ čo zo 7 pacientov, u ktorých sa nezvýšila dávka, iba jeden znovu dosiahol kompletnú cytogeneticкую odpoveď. Percentuálna hodnota niekudých nežiaducich reakcií bola vyššia u 40 pacientov, ktorým sa dávka zvýšila na 800 mg denne v porovnaní s populáciou pacientov pred zvýšením dávky ($n = 551$). K častejším nežiaducim reakciám patrili gastrointestinálne krvácania, konjunktivitída a zvýšenie aminotransferáz alebo bilirubínu. Iné nežiaduce reakcie boli hlásené s nižším alebo rovnakým výskytom.

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

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

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

Primárnou premennou účinnosti bol stupeň hematologickej odpovede, ktorá sa zaznamenala buď ako kompletná hematologická odpoveď, alebo žiadny dôkaz leukémie (t.j. vymiznutie blastov z kostnej drene a krvi, ale bez úplného zotavenia periférnej krvi ako pri kompletnej odpovedi), alebo návrat do chronickej fázy CML. Potvrdená hematologická odpoveď sa dosiahla u 71,5% pacientov (Tabuľka 3). Dôležité je, že 27,7% pacientov dosiahlo aj veľkú cytogenetickú odpoveď, ktorá bola kompletná u 20,4% (potvrdená u 16%) pacientov. U pacientov liečených dávkou 600 mg je súčasný odhad mediánu prežívania bez progresie ochorenia 22,9 a celkového prežívania 42,5 mesiacov.

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

Primárnou premennou účinnosti bol stupeň hematologickej odpovede, ktorá sa zaznamenala buď ako kompletná hematologická odpoveď, alebo žiadny dôkaz leukémie, alebo návrat do chronickej fázy CML, pri čom sa použili rovnaké kritériá ako v klinickom skúšaní pri akcelerovanej fáze. V tomto klinickom skúšaní sa u 31% pacientov dosiahla hematologická odpoveď (36 % u predtým neliečených pacientov a 22 % u predtým liečených pacientov). Podiel odpovede bol tiež vyšší u pacientov liečených dávkou 600 mg (33 %) v porovnaní s pacientmi liečenými dávkou 400 mg (16 %, $p=0,0220$). Súčasný odhadovaný medián prežívania predtým neliečených pacientov bol 7,7 mesiacov, predtým liečených pacientov 4,7 mesiacov.

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

Tabuľka 3 Odpoveď u dospelých s CML v klinických skúšaníach

	Klinické skúšanie 0110 Údaje po 37 mesiacoch Chronická fáza, zlyhanie IFN ($n=532$)	Klinické skúšanie 0109 Údaje po 40,5 mesiacoch Akcelerovaná fáza ($n=235$)	Klinické skúšanie 0102 Údaje po 38 mesiacoch Myeloidná blastická kríza ($n=260$)
	% pacientov (CI _{95%})		
Hematologická odpoveď ¹	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Kompletná hematologická odpoveď (CHR)	95%	42%	8%
Žiadny dôkaz leukémie (NEL)	Nedá sa použiť	12%	5%
Návrat do chronickej fázy (RTC)	Nedá sa použiť	17%	18%
Veľká cytogenetická odpoveď ²	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Kompletná (Potvrdená ³) [95% CI] Čiastočná	53% (43%) [38,6–47,2] 12%	20% (16%) [11,3–21,0] 7%	7% (2%) [0,6–4,4] 8%

¹ Kritériá hematologickej odpovede (všetky odpovede sa majú potvrdiť po ≥ 4 týždňoch):

CHR: klinické skúšanie 0110 [WBC $< 10 \times 10^9/l$, trombocyty $< 450 \times 10^9/l$, myelocyty+metamyelocyty $< 5\%$ v krvi, žiadne blasty a promyelocyty v krvi, bazofily $< 20\%$, žiadne extramedulárne postihnutie] a klinické skúšania 0102 a 0109

[ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocyty $\geq 100 \times 10^9/l$, žiadne blasty v krvi, blasty v BM $< 5\%$ a žiadne extramedulárne postihnutie]

NEL: rovnaké kritériá ako CHR, ale ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ a trombocyty $\geq 20 \times 10^9/l$ (len klinické skúšania 0102 a 0109)

RTC: blasty v BM a PB $< 15\%$, blasty+promyelocyty v BM a PB $< 30\%$, bazofily v PB $< 20\%$, žiadne extramedulárne postihnutie okrem sleziny a pečene (len klinické skúšania 0102 a 0109)

BM = kostná dreň, PB = periférna krv

² Kritériá cytogenetickej odpovede:

Veľká odpoveď zahŕňa kompletne aj čiastočné odpovede: kompletne (0% Ph+ metafáz), čiastočné (1–35%)

³ Kompletná cytogenetická odpoveď potvrdená druhým cytogenetickým vyhodnotením kostnej drene vykonaným najmenej 1 mesiac po začiatočnom vyšetrení kostnej drene.

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

Celkovo 51 pediatrických pacientov s novodiagnostikovanou a neliečenou CML v chronickej fáze bolo zaradených do otvoreného, multicentrického klinického skúšania fázy II s jedným ramenom liečby. Pacientom sa podával imatinib v dávke 340 mg/m²/deň bez prerušenia, ak neboli prítomné toxické príznaky obmedzujúce dávku. Liečba imatinibom vyvoláva rýchlu odpoveď u novodiagnostikovaných pediatrických pacientov s CML, s CHR 78 % po 8 týždňoch liečby. Vysoký stupeň CHR sprevádza vývoj kompletnej cytogenetickej odpovede (CCyR) dosahujúcej 65 %, ktorá je porovnateľná s výsledkami pozorovanými u dospelých. Navyše sa u 16 % pozorovala čiastočná cytogenetická odpoveď (PCyR) s MCyR 81 %. U väčšiny pacientov, ktorí dosiahli CCyR, sa vyvinula CCyR medzi 3. a 10. mesiacom, pričom medián času do odpovede na základe odhadu podľa Kaplan-Meiera bol 5,6 mesiacov.

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

Klinické skúšania pri Ph+ ALL

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

Výsledky pozorované v populácii 211 pacientov s novodiagnostikovanou Ph+ ALL v štyroch nekontrolovaných klinických skúšaniach (AAU02, ADE04, AJP01 a AUS01) sa zhodujú s výsledkami

opísanými vyššie. Pri imatinibe v kombinácii s indukčnou chemoterapiou (pozri Tabuľku 3) sa dosiahol podiel kompletnej hematologickej odpovede 93 % (147 zo 158 vyhodnotiteľných pacientov) a podiel veľkej cytogenetickej odpovede 90 % (19 z 21 vyhodnotiteľných pacientov). Podiel kompletnej molekulárnej odpovede bol 48 % (49 zo 102 vyhodnotiteľných pacientov). Prežívanie bez ochorenia (DFS) a celkové prežívanie (OS) konštantne prekračovali 1 rok a boli lepšie ako historická kontrola (DFS $p < 0,001$; OS $p < 0,0001$) v dvoch klinických skúšaní (AJP01 a AUS01).

Tabuľka 4 Režim chemoterapie použitý v kombinácii s imatinibom

Klinické skúšanie ADE10	
Prefáza	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dni 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekálne, deň 1
Indukcia remisie	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dni 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 h), dni 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) deň 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., dni 22-25, 29-32
Konsolidačná liečba I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), dni 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² perorálne, dni 1-20
Konsolidačná liečba II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dni 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), dni 1-5
Klinické skúšanie AAU02	
Indukčná liečba (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicín 30 mg/m ² i.v., dni 1-3, 15-16; VCR 2 mg celková dávka i.v., dni 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dni 1, 8; prednizón 60 mg/m ² perorálne, dni 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² perorálne, dni 1-28; MTX 15 mg intratekálne, dni 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekálne, dni 1, 8, 15, 22; metylprednizolón 40 mg intratekálne, dni 1, 8, 15, 22
Konsolidácia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h), dni 1-4; mitoxantrón 10 mg/m ² i.v. dni 3-5; MTX 15 mg intratekálne, deň 1; metylprednizolón 40 mg intratekálne, deň 1
Klinické skúšanie ADE04	
Prefáza	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dni 3-5; MTX 15 mg intratekálne, deň 1
Indukčná liečba I	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 1-5; VCR 2 mg i.v., dni 6, 13, 20; daunorubicín 45 mg/m ² i.v., dni 6-7, 13-14
Indukčná liečba II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), dni 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dni 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² perorálne, dni 26-46
Konsolidačná liečba	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 1-5; vindezín 3 mg/m ² i.v., deň 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h), deň 1; etopozid 250 mg/m ² i.v. (1 h) dni 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), deň 5
Klinické skúšanie AJP01	
Indukčná liečba	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h), deň 1; daunorubicín 60 mg/m ² i.v. (1 h), dni 1-3; vinkristín 1,3 mg/m ² i.v., dni 1, 8, 15, 21; prednizolón 60 mg/m ² /deň perorálne
Konsolidačná liečba	Striedavý cyklus chemoterapie: chemoterapia vysokými dávkami MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), deň 1, a Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), dni 2-3, počas 4 cyklov
Udržiavacia liečba	VCR 1,3 g/m ² i.v., deň 1; prednizolón 60 mg/m ² perorálne, dni 1-5
Klinické skúšanie AUS01	
Indukčno-konsolidačná liečba	Režim hyper-CVAD: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), dni 1-3; vinkristín 2 mg i.v., dni 4, 11; doxorubicín 50 mg/m ² i.v. (24 h), deň 4; DEX 40 mg/deň v dňoch 1-4 a 11-14, striedavo s MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), deň 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), dni 2-3 (celkovo 8 cyklov)
Udržiavacia liečba	VCR 2 mg i.v. každý mesiac počas 13 mesiacov; prednizolón 200 mg

perorálne, 5 dní v mesiaci počas 13 mesiacov

Všetky režimy liečby zahŕňajú podanie steroidov na profylaxiu CNS.

Ara-C: cytozínarabinozid; CP: cyklofosfamid; DEX: dexametazón; MTX: metotrexát; 6-MP: 6-merkaptopurín; VM26: tenipozid; VCR: vinkristín; IDA: idarubicín; i.v.: intravenózne

Pediatrickí pacienti: V štúdiu I2301 - otvorenom, multicentrickom, sekvenčne kohortnom, nerandomizovanom klinickom skúšaní fázy III bolo celkovo zaradených 93 detských, dospievajúcich a mladších dospelých pacientov (vo veku od 1 do 22 rokov) s Ph+ ALL, ktorí boli liečení imatinibom (340 mg/m²/deň) v kombinácii s intenzívnou chemoterapiou po indukčnej liečbe. Imatinib sa podával striedavo v kohortách 1-5, s predĺžovaním dĺžky liečby a skorším nástupom liečby od kohorty ku kohorte; v kohorte 1 sa podávala najmenej intenzívna a v kohorte 5 najviac intenzívna liečba imatinibom (najdlhšie trvanie liečby s nepretržitým denným dávkovaním imatinibu počas prvého liečebného cyklu chemoterapiou). Nepretržité denné expozície imatinibu v skorom štádiu liečby v kombinácii s chemoterapiou u pacientov v kohorte 5 (n=50) zlepšili v porovnaní s historickými kontrolnými prípadmi (n=120) so štandardnou chemoterapeutickou liečbou bez imatinibu 4-ročné prežívanie bez príhody (EFS) (69,6% oproti 31,6%). Odhadované 4-ročné celkové prežívanie (OS) u pacientov v kohorte 5 bolo 83,6% v porovnaní s 44,8% u historických kontrolných prípadov. 20 z 50 (40%) pacientov v kohorte 5 dostalo transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek.

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

Konsolidačný blok 1 (3 týždne)	VP-16 (100 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m ² /deň, i.v.): dni 1-5 MESNA (360 mg/m ² /dávka q3h, x 8 dávok/deň, i.v.): dni 1-5 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 6-15 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire Metotrexát i.t. (upravený podľa veku): IBA deň 1 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 8, 15
Konsolidačný blok 2 (3 týždne)	Metotrexát (5 g/m ² počas 24 h, i.v.): deň 1 Leukovorín (75 mg/m ² v 36 h, i.v.; 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. q6h x 6 dávok)iii: dni 2 a 3 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): deň 1 ARA-C (3 g/m ² /dávka q 12 h x 4, i.v.): dni 2 a 3 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 4-13 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire
Reindukčný blok 1 (3 týždne)	VCR (1,5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 8 a 15 DAUN (45 mg/m ² /deň bolus, i.v.): dni 1 a 2 CPM (250 mg/m ² /dávka q12h x 4 dávky, i.v.): dni 3 a 4 PEG-ASP (2500 IU/m ² , i.m.): deň 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 5-14 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1 a 15 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-7 a 15-21
Intenzifikačný blok 1 (9 týždňov)	Metotrexát (5 g/m ² počas 24 h, i.v.): dni 1 a 15 Leukovorín (75 mg/m ² v 36 h, i.v.; 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. q6h x 6 dávok)iii: dni 2, 3, 16 a 17 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1 a 22 VP-16 (100 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22-26 CPM (300 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22-26 MESNA (150 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 27-36 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire ARA-C (3 g/m ² , q12h, i.v.): dni 43, 44 L-ASP (6000 IU/m ² , i.m.): deň 44
Reindukčný blok 2 (3 týždne)	VCR (1.5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 8 a 15 DAUN (45 mg/m ² /deň bolus, i.v.): dni 1 a 2 CPM (250 mg/m ² /dávka q12h x 4 dávok, i.v.): dni 3 a 4 PEG-ASP (2500 IU/m ² , i.m.): deň 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 5-14 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1 a 15 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-7 a 15-21

Intenzifikačný blok 2 (9 týždňov)	Metotrexát (5 g/m ² počas 24 h, i.v.): dni 1 a 15 Leukovorín (75 mg/m ² v 36 h, i.v.; 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. q6h x 6 dávok)iii: dni 2, 3, 16, a 17 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1 a 22 VP-16 (100 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22-26 CPM (300 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22-26 MESNA (150 mg/m ² /deň, i.v.): deň 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 27-36 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire ARA-C (3 g/m ² , q12h, i.v.): dni 43, 44 L-ASP (6000 IU/m ² , i.m.): dni 44
Udržiavacia liečba (8-týždňové cykly) Cyklus 1–4	MTX (5 g/m ² počas 24 h, i.v.): deň 1 Leukovorín (75 mg/m ² v 36 h, i.v.; 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. q6h x 6 dávok)iii: dni 2 a 3 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1, 29 VCR (1.5 mg/m ² , i.v.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² /deň p.o.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /deň, p.o.): dni 8-28 Metotrexát (20 mg/m ² /týždeň, p.o.): dni 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , i.v.): dni 29-33 CPM (300 mg/m ² , i.v.): dni 29-33 MESNA i.v. dni 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 34-43
Udržiavacia liečba (8-týždňové cykly) Cyklus 5	Kraniálne ožarovanie (iba blok 5) 12 Gy v 8 frakciách pre všetkých pacientov, ktorí sú počas diagnózy CNS1 a CNS2 18 Gy v 10 frakciách pre pacientov, ktorí sú počas diagnózy CNS3 VCR (1.5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /deň, p.o.): dni 11-56 (6-MP vysadiť počas 6-10 dňa kraniálneho ožarovania, a to na 1.deň v 5.cykle. 6-MP opäť nasadiť 1. deň po ukončení kraniálneho ožarovania.) Metotrexát (20 mg/m ² /týždeň, p.o.): dni 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Udržiavacia liečba (8-týždňové cykly) Cyklus 6-12	VCR (1.5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-56 Metotrexát (20 mg/m ² /týždeň, p.o.): dni 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

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

Štúdia AIT07 bolo multicentrické, otvorené, randomizované skúšanie fázy II/III, ktoré zahŕňalo 128 pacientov (1 až < 18 rokov) liečených imatinibom v kombinácii s chemoterapiou. Údaje o bezpečnosti z tejto štúdie sa zdajú byť v zhode s bezpečnostným profilom imatinibu u pacientov s Ph+ ALL.

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

Klinické skúšania pri MDS/MPD

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

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

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

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

Klinické skúšania pri HES/CEL

V jednom otvorenom, multicentrickom klinickom skúšaní fázy II (štúdia B2225) sa testoval imatinib u rôznych populácií pacientov s ochoreniami ohrozujúcimi život, ktoré súvisia s proteínytyrozínkinázami Abl, Kit alebo PDGFR. V tomto klinickom skúšaní sa 14 pacientom s HES/CEL podávalo 100 mg až 1 000 mg imatinibu denne. Ďalších 162 pacientov s HES/CEL, o ktorých boli správy v 35 publikovaných hláseniach o prípadoch a skupinách prípadov, dostávalo imatinib v dávkach od 75 mg do 800 mg denne. Cytogenetické abnormality sa vyhodnotili u 117 z celkovej populácie 176 pacientov. U 61 z týchto 117 pacientov sa zistila fúzna kináza FIP1L1-PDGFR α . U ďalších štyroch pacientov s HES v iných 3 publikovaných správach sa zistila pozitivita FIP1L1-PDGFR α . Všetkých 65 pacientov s pozitivitou fúznej kinázy FIP1L1-PDGFR α dosiahlo CHR, ktorá sa zachovala mesiace (rozmedzie od 1+ do 44+ mesiacov prehodnotené v čase správy). Podľa nedávno publikovanej správy 21 z týchto 65 pacientov dosiahlo tiež kompletnú molekulárnu remisiu s mediánom následného sledovania 28 mesiacov (rozmedzie 13-67 mesiacov). Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 25 do 72 rokov. Okrem toho skúšajúci lekári zaznamenali v hláseniach o prípadoch zlepšenie symptomatológie a iných porúch funkcie

orgánov. Správy o zlepšení sa týkali srdca, nervového systému, kože/podkožného tkaniva, dýchacej sústavy/hrudníka/mediastína, kostrového svalstva/spojivových tkanív/ciev a gastrointestinálneho systému.

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

Klinické skúšania pri DFSP

Vykonal sa jedno otvorené multicentrické klinické skúšanie fázy II (štúdia B2225), do ktorého bolo zaradených 12 pacientov s DFSP, ktorým sa podával imatinib 800 mg denne. Vek pacientov s DFSP bol v rozmedzí od 23 do 75 rokov; DFSP bol metastazujúci, lokálne rekurentný po pôvodnej resekcii a v čase zaradenia do klinického skúšania sa nepovažoval za vhodný pre ďalšiu resekciu. Primárny dôkaz účinnosti bol založený na podiele objektívnych odpovedí. Z 12 zaradených pacientov sa u 9 dosiahla odpoveď na liečbu, u jedného kompletná a u 8 čiastočná. U 3 pacientov s čiastočnou odpoveďou sa ochorenie následne odstránilo chirurgickým zákrokom. Medián trvania liečby v klinickom skúšaní B2225 bol 6,2 mesiacov, maximálne trvanie 24,3 mesiacov. Správy o ďalších 6 pacientoch s DFSP liečených imatinibom, ktorých vek bol v rozmedzí od 18 mesiacov do 49 rokov, boli v 5 publikovaných hláseniach o prípadoch. Dospelí pacienti, o ktorých boli správy v publikovanej literatúre, dostávali buď 400 mg (4 prípady), alebo 800 mg (1 prípad) imatinibu denne. Pediatrický pacient dostával 400 mg/m²/denne, následne sa dávka zvýšila na 520 mg/m²/denne. Odpoveď na liečbu sa dosiahla u 5 pacientov, u 3 kompletná a u 2 čiastočná. Medián trvania liečby v publikovanej literatúre bol v rozmedzí 4 týždne a viac ako 20 mesiacov. Translokácia t(17:22)[(q22;q13)] alebo jej génový produkt bola prítomná u takmer všetkých pacientov s odpoveďou na liečbu imatinibom.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika imatinibu

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

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

Imatinib a jeho N-demetylovaný metabolit spolu predstavovali 65 % cirkulujúcej rádioaktivity (AUC_{0-48h}). Zvyšná cirkulujúca rádioaktivita sa pripísala radu vedľajších metabolitov.

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

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

Eliminácia

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

Farmakokinetika v plazme

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

Farmakokinetika u špeciálnych skupín pacientov

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

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

Farmakokinetika u detí

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

Zhoršenie funkcie orgánov

Imatinib a jeho metabolity sa nevylučujú vo významnom rozsahu obličkami. U pacientov s ľahkým a stredne ťažkým zhoršením funkcie obličiek sa plazmatická expozícia zdá byť vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Zvýšenie je približne 1,5- až 2-násobné, čo zodpovedá 1,5-násobnému stúpnutiu plazmatického AGP, na ktorý sa imatinib pevne viaže. Klírens imatinibu ako voľného liečiva je pravdepodobne podobný u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek a normálnou funkciou obličiek, pretože vylučovanie obličkami predstavuje pri imatinibe len menej významnú dráhu eliminácie (pozri časti 4.2 a 4.4).

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

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

Imatinib sa nepovažoval za genotoxický pri skúšaní *in vitro* na bakteriálnych bunkách (Amesov test), *in vitro* na cicavčích bunkách (myšací lymfóm) a *in vivo* na potkaních mikronukleoch. Pozitívne genotoxické účinky imatinibu sa pozorovali pri jednom skúšaní *in vitro* na cicavčích bunkách (ovárium čínskeho škrečka), pri ktorom sa zistila klastogenita (chromozómová aberácia) po metabolickej aktivácii. Dva medziprodukty z výrobného procesu, ktoré sú prítomné aj v lieku, majú mutagénne účinky v Amesovom teste. Jeden z týchto medziproduktov bol pozitívny aj v teste na myšacom lymfóme.

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

V štúdiu pre- a postnatálneho vývoja potkanov sa pri perorálnom podávaní v skupine dávky 45 mg/kg/deň pozoroval červený vaginálny výtok buď na 14., alebo na 15. deň gravidity. Pri tejto dávke sa zvýšil počet mŕtvonarodených mláďat, ako aj úmrtí mláďat v dňoch 0 až 4 po pôrode. U potomkov F₁ bola pri tejto hladine dávok nižšia priemerná telesná hmotnosť od narodenia až po utratenie zvierat a počet mláďat, ktoré splnili kritérium oddelenia predkožky, sa mierne znížil. Plodnosť u F₁ nebola ovplyvnená, ale pri dávke 45 mg/kg/deň sa pozoroval zvýšený počet resorpcií a znížený počet životaschopných plodov. Hladina bez pozorovaných účinkov (NOEL) u matiek aj generácie F₁ bola 15 mg/kg/deň (štvrtina maximálnej dávky u ľudí, ktorá je 800 mg).

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

V toxikologickej vývojovej štúdiu u juvenilných potkanov neboli zistené žiadne nové cieľové orgány (deň 10 až 70 postpartum) s ohľadom na už známe cieľové orgány u dospelých potkanov. V tejto štúdiu bol pri dávkach 0,3- až 2-násobne vyšších, ako je priemerná expozícia u detí pri najvyššej odporúčanej dávke 340 mg/m², zaznamenaný vplyv na rast, oneskorený vývin vaginálneho otvoru a separácie predkožky. Pri dávkach zhruba 2-násobne vyšších, ako je priemerná expozícia u detí pri najvyššej odporúčanej dávke 340 mg/m², bola okrem toho zaznamenaná u mláďat mortalita (približne v období odstavenia mláďat).

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

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

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

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

Liečivo imatinib predstavuje pre organizmy žijúce v sedimentoch environmentálne riziko.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety
hypromelóza 6 cps (E464)
mikrokryštalická celulóza
krospovidón
koloidný oxid kremičitý bezvodý

magnéziumstearát

Obal tablety
hypromelóza 6 cps (E464)
mastenec (E553b)
polyetylénglykol
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

PVC/PVdC/hliníkové blistre
24 mesiacov.

Hliníkové blistre
2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

PVC/PVdC/hliníkové blistre
Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Hliníkové blistre
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVdC/hliníkové blistre alebo hliníkové blistre.

Balenia obsahujúce 20, 60, 120 alebo 180 filmom obalených tabliet.

Ďalej sú Imatinib Accord 100 mg tablety dostupné v PVC/PVdC/perforovaných hliníkových blistroch s jednotlivými dávkami v baleniach s 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 alebo 180x1 filmom obalenými tabletami.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/845/001-004

EU/1/13/845/005-008

EU/1/13/845/015-019

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

01-07-2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

1. NÁZOV LIEKU

Imatinib Accord 400 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta

Imatinib Accord 400 mg filmom obalené tablety:

Oranžovožlté, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety, na jednej strane s deliacou ryhou s vyrazeným „IM“ na jednej strane ryhy a „T2“ na druhej strane ryhy a bez označenia na druhej strane.

Deliaca ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Imatinib Accord je indikovaný na liečbu

- dospelých a pediatrických pacientov s novodiagnostikovanou chronickou myelocytovou leukémiou (CML) s pozitívnym (Ph+) chromozómom Philadelphia (bcr-abl), u ktorých sa transplantácia kostnej drene nepovažuje za liečbu 1. línie.
- dospelých a pediatrických pacientov s Ph+ CML v chronickej fáze po zlyhaní liečby interferónom alfa alebo v akcelerovanej fáze alebo v blastической kríze.
- dospelých a pediatrických pacientov s novodiagnostikovanou akútnou lymfoblastickou leukémiou s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+ ALL) v spojení s chemoterapiou.
- dospelých pacientov pri relapse alebo refraktérnej Ph+ ALL ako monoterapia.
- dospelých pacientov s myelodysplastickými/myeloproliferatívnymi ochoreniami (MDS/MPD) spojenými s preskupeniami génu receptora doštičkového rastového faktora (PDGFR).
- dospelých pacientov s pokročilým hypereozinofilným syndrómom (HES) a/alebo chronickou eozinofilovou leukémiou (CEL) s preskupením FIP1L1-PDGFR α .
- dospelých pacientov s neresekovateľným dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) a dospelých pacientov s rekurentným a/alebo metastazujúcim DFSP, u ktorých nie je možný chirurgický zákrok.

Účinok imatinibu na výsledok transplantácie kostnej drene sa nestanovil.

U dospelých a pediatrických pacientov sa účinnosť imatinibu zakladá na stupni celkovej hematologickej a cytogenetickej odpovede a prežívaní bez progresie pri CML, na stupni hematologickej a cytogenetickej odpovede pri Ph+ ALL, MDS/MPD, na stupni hematologickej odpovede pri HES/CEL a na stupni objektívnej odpovede u dospelých pacientov s neresekovateľným a/alebo metastazujúcim DFSP. Skúsenosti s imatinibom u pacientov s MDS/MPD spojenými s preskupeniami génu PDGFR sú veľmi obmedzené (pozri časť 5.1). Okrem pri novodiagnostikovanej chronickej fáze CML nie sú kontrolované klinické skúšania, ktoré by preukázali klinickú prospešnosť alebo predĺžené prežívanie pri týchto ochoreniach.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie pri CML u dospelých pacientov

U dospelých pacientov v chronickej fáze CML je odporúčaná dávka Imatinib Accord 400 mg/deň. Chronickú fázu CML definuje splnenie všetkých nasledujúcich kritérií: blasty v krvi a kostnej dreni < 15%, bazofily v periférnej krvi < 20%, trombocyty > $100 \times 10^9/l$.

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

U dospelých pacientov v blastickej kríze je **odporúčaná** dávka lieku Imatinib 600 mg/deň. Blastickú krízu definujú blasty v krvi alebo kostnej dreni $\geq 30\%$ alebo extramedulárne postihnutie iné ako hepatosplenomegália.

Trvanie liečby: V klinických skúšaní sa v liečbe imatinibom pokračovalo až do progresie ochorenia. Účinok ukončenia liečby po dosiahnutí kompletnej cytogenetickej odpovede sa nesledoval.

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

Dávkovanie pri CML u detí

Dávkovanie u detí sa má stanoviť podľa plochy povrchu tela (mg/m^2). Odporúča sa denná dávka $340 mg/m^2$ u detí v chronickej fáze CML a v pokročilých fázach CML (nemá sa prekročiť celková dávka 800 mg). Liek možno podávať buď raz denne, alebo dennú dávku možno rozdeliť na dve podania – jedno ráno a jedno večer. Odporúčania pre dávkovanie sa v súčasnosti zakladajú na malom počte pediatrických pacientov (pozri časti 5.1 a 5.2). Nie sú skúsenosti s liečbou detí mladších ako 2-ročných.

O zvýšení dávky z $340 mg/m^2$ denne na $570 mg/m^2$ denne (nemá sa prekročiť celková dávka 800 mg) u detí možno uvažovať, pokiaľ nevzniknú závažné nežiaduce reakcie na liek a nie je prítomná závažná neutropénia alebo trombocytopenia nesúvisiaca s leukémiou, za nasledujúcich okolností: progresia ochorenia (kedykoľvek); nedosiahnutie uspokojivej hematologickej odpovede po najmenej 3 mesiacoch liečby; nedosiahnutie cytogenetickej odpovede po 12 mesiacoch liečby; alebo vymiznutie predtým dosiahnutej hematologickej a/alebo cytogenetickej odpovede. Po zvýšení dávky sa musia pacienti dôsledne sledovať pre možnosť zvýšeného výskytu nežiaducich reakcií pri vyšších dávkovaniach.

Dávkovanie pri Ph+ ALL u dospelých pacientov

U dospelých pacientov s Ph+ ALL je odporúčaná dávka lieku Imatinib 600 mg/deň. Hematológovia, ktorí sú odborníkmi na vedenie liečby tohto ochorenia, majú dohliadať na liečbu počas všetkých fáz poskytovania starostlivosti.

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

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

Dávkovanie pri Ph+ ALL u detí

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

Dávkovanie pri MDS/MPD

U dospelých pacientov s MDS/MPD je odporúčaná dávka lieku Imatinib Accord 400 mg/deň.

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

Dávkovanie pri HES/CEL

U dospelých pacientov s HES/CEL je odporúčaná dávka lieku Imatinib Accord 100 mg/deň.

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

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

Dávkovanie pri DFSP

U dospelých pacientov s DFSP je odporúčaná dávka lieku Imatinib 800 mg/deň.

Úprava dávkovania pre nežiaduce reakcie

Nehematologické nežiaduce reakcie

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

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

Hematologické nežiaduce reakcie

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

Úprava dávky pre neutropéniu a trombocytópiu:

HES/CEL (začiatková dávka 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	1. Prerušiť podávanie lieku Imatinib Accord, kým ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l a počet trombocytov ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Pokračovať v liečbe liekom Imatinib Accord predošlou dávkou (t.j. pred závažnou nežiaducou reakciou).
Chronická fáza CML, MDS/MPD (začiatková dávka 400 mg) HES/CEL (pri dávke 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	1. Prerušiť podávanie lieku Imatinib Accord, kým ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l a počet trombocytov ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Pokračovať v liečbe liekom Imatinib Accord predošlou dávkou (t.j. pred závažnou nežiaducou reakciou).

		3. Pri opakovanom poklese ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počtu trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l zopakovať krok 1 a pokračovať v liečbe liekom Imatinib Accord zníženou dávkou 300 mg.
Chronická fáza CML u detí (pri dávke 340 mg/m ²)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	1. Prerušiť podávanie lieku Imatinib Accord, kým ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l a počet trombocytov ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Pokračovať v liečbe liekom Imatinib Accord predošlou dávkou (t.j. pred závažnou nežiaducou reakciou). 3. Pri opakovanom poklese ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počtu trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l zopakovať krok 1 a pokračovať v liečbe liekom Imatinib Accord zníženou dávkou 260 mg/m ² .
Akcelerovaná fáza CML a blastická kríza a Ph+ ALL (začiatková dávka 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 10 x 10 ⁹ /l	1. Overiť, či cytopénia súvisí s leukémiou (punkcia alebo biopsia kostnej drene). 2. Ak cytopénia nesúvisí s leukémiou, znížiť dávku lieku Imatinib Accord na 400 mg. 3. Ak cytopénia pretrváva počas 2 týždňov, znížiť dávku ďalej na 300 mg. 4. Ak cytopénia pretrváva počas 4 týždňov a ešte stále nesúvisí s leukémiou, vysadiť Imatinib Accord, kým ANC ≥ 1 x 10 ⁹ /l a počet trombocytov ≥ 20 x 10 ⁹ /l, potom pokračovať v liečbe Imatinib Accord dávkou 300 mg.
Akcelerovaná fáza CML a blastická kríza u detí (začiatková dávka 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 10 x 10 ⁹ /l	1. Overiť, či cytopénia súvisí s leukémiou (punkcia alebo biopsia kostnej drene). 2. Ak cytopénia nesúvisí s leukémiou, znížiť dávku lieku Imatinib Accord na 260 mg/m ² . 3. Ak cytopénia pretrváva počas 2 týždňov, znížiť dávku ďalej na 200 mg/m ² . 4. Ak cytopénia pretrváva počas 4 týždňov a ešte stále nesúvisí s leukémiou, vysadiť Imatinib Accord, kým ANC ≥ 1 x 10 ⁹ /l a počet trombocytov ≥ 20 x 10 ⁹ /l, potom pokračovať v liečbe dávkou 200 mg/m ² .
DFSP (pri dávke 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	1. Prerušiť podávanie lieku Imatinib Accord, kým ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l a počet trombocytov ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Pokračovať v liečbe liekom Imatinib Accord dávkou 600 mg. 3. Pri opakovanom poklese ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počtu trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l zopakovať krok 1 a pokračovať v liečbe liekom Imatinib Accord zníženou dávkou 400 mg.
ANC = absolútny počet neutrofilov ^a výskyt po najmenej 1 mesiaci liečby		

Osobitné skupiny pacientov

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

Hodnotenie poruchy funkcie pečene:

Porucha funkcie pečene	Testy funkcie pečene
Lahká	Celkový bilirubín: = 1,5 ULN AST: > ULN (hodnota môže byť normálna alebo < ULN, ak celkový bilirubín je > ULN)
Stredne ťažká	Celkový bilirubín: > 1,5–3,0 ULN AST: akákoľvek hodnota
Ťažká	Celkový bilirubín: > 3–10 ULN AST: akákoľvek hodnota

ULN = horná hranica normálneho rozmedzia zdravotníckeho zariadenia

AST = aspartátaminotransferáza

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

Starší ľudia: Farmakokinetika imatinibu sa nesledovala osobitne u starších ľudí. V klinických skúšaníach s dospelými pacientmi, z ktorých viac ako 20% bolo 65-ročných a starších, sa nepozorovali významné rozdiely vo farmakokinetike súvisiace s vekom. Nie je potrebné osobitné odporúčanie pre dávkovanie u starších ľudí.

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

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

Spôsob podávania

Predpísaná dávka sa podáva perorálne s jedlom a veľkým pohárom vody, aby sa minimalizovalo riziko podráždenia gastrointestinálneho traktu. Dávky 400 mg alebo 600 mg sa majú podávať raz denne, zatiaľ čo dávka 800 mg sa má podávať ako 400 mg dvakrát denne, ráno a večer. U pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať filmom obalené tablety, možno tablety zriediť v pohári obyčajnej vody alebo jablkovej šťavy. Požadovaný počet tabliet by mal byť umiestnený do odpovedajúceho množstva nápoja (približne 50 ml na každú 100mg tabletu a 200 ml na každú 400mg tabletu) a zamiešaný lyžičkou. Tekutina by mala byť podaná ihneď po úplnom rozpustení tabliet.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

Hypotyreóza

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

Hepatotoxicita

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

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

Zadržiavanie tekutiny

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

Pacienti s ochorením srdca

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

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

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

Gastrointestinálne krvácanie

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

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

Syndróm z rozpadu nádoru

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

Reaktivácia hepatitídy B

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

Pacienti majú byť vyšetrení na HBV infekciu pred začatím liečby liekom Imatinib Accord. Pred začatím liečby u pacientov s pozitívnym sérologickým testom na hepatitídu B (vrátane pacientov s aktívnym ochorením) a u pacientov s pozitívnym testom na HBV infekciu počas liečby je potrebné konzultovať s odborníkmi na ochorenia pečene a liečbu hepatitídy B. Prenášači vírusu HBV, ktorí potrebujú liečbu liekom Imatinib Accord, majú byť pozorne sledovaní na prejavy a symptómy aktívnej HBV infekcie počas celej liečby a niekoľko mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

Laboratórne vyšetrenia

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

U pacientov, ktorí dostávajú imatinib, sa majú pravidelne vykonávať testy funkcie pečene (aminotransferázy, bilirubín, alkalická fosfatáza).

U pacientov so zhoršenou funkciou obličiek sa expozícia imatinibu v plazme zdá byť vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek, pravdepodobne ako následok zvýšenej plazmatickej hladiny alfa-kyslého glykoproteínu (AGP), bielkoviny viažucej imatinib u týchto pacientov. Pacientom so zhoršenou funkciou obličiek sa má podať najnižšia začiatková dávka. Pri liečbe pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek je potrebná opatrnosť. Dávku možno znížiť, ak nie je tolerovaná (pozri časti 4.5 a 5.2).

Dlhodobá liečba imatinibom môže byť spojená s klinicky významným obmedzením renálnych funkcií. Z tohto dôvodu majú byť renálne funkcie pred začatím liečby imatinibom vyhodnotené a počas liečby starostlivo sledované, pozornosť má byť venovaná pacientom, u ktorých sa prejavujú rizikové faktory pre renálnu dysfunkciu. Ak je zistená renálna dysfunkcia, musí byť predpísané vhodné opatrenia a liečba, ktoré sú v súlade so štandardnými liečebnými odporúčaniami.

Pediatrická populácia

Zaznamenali sa hlásenia o prípadoch spomalenia rastu u detí a prepupertálnych detí, ktoré dostávali imatinib. Dlhodobé účinky dlhotrvajúcej liečby imatinibom na rast u detí nie sú známe. Preto sa počas liečby imatinibom odporúča dôsledné monitorovanie rastu u detí (pozri časť 4.8).

4.5 Liekové a iné interakcie

Liečivá, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie imatinibu:

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

Liečivá, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie imatinibu:

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

Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môže zmeniť imatinib

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

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

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

Imatinib *in vitro* inhibuje O-glukuronidáciu paracetamolu s hodnotou K_i 58,5 mikromol/l. Táto inhibícia sa nepozorovala *in vivo* po podaní imatinibu 400 mg a 1000 mg paracetamolu. Vyššie dávky imatinibu a paracetamolu sa nesledovali.

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

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

Gravidita

Údaje o použití imatinibu u gravidných žien sú obmedzené. Po uvedení lieku na trh boli u žien užívajúcich imatinibu zaznamenané spontánne potraty a vrodené anomálie detí. Štúdie na zvieratách však preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3) a nie len známe potenciálne riziko pre plod. Imatinib sa

nemá užívať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne potrebné. Ak sa použije počas gravidity, pacientka sa musí oboznámiť s prípadným rizikom pre plod.

Laktácia

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

Fertilita

V predklinických štúdiách nebola ovplyvnená fertilita samcov a samíc potkana (pozri časť 5.3). Štúdie o pacientoch užívajúcich Imatinib Accord a jeho účinku na fertilitu a gametogénezu sa nevykonali. Pacienti, ktorých znepokojuje ich fertilita počas liečby liekom Imatinib accord, sa majú poradiť so svojim lekárom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

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

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

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

Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

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

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

Nežiaduce reakcie a ich frekvencie sú uvedené v Tabuľke 1.

Tabuľka 1 Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

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

Poruchy oka	
<i>Časté:</i>	Edém mihalnice, zvýšená lakrimácia, krvácanie do spojoviek, konjunktivitída, suchosť očí, neostre videnie
<i>Menej časté:</i>	Podráždenie očí, bolesť očí, orbitálny edém, krvácanie do skléry, krvácanie do sietnice, blefaritída, makulárny edém
<i>Zriedkavé:</i>	Katarakta, glaukóm, edém zrakovej papily
<i>Neznáme:</i>	Krvácanie do sklovca*
Poruchy ucha a labyrintu	
<i>Menej časté:</i>	Vertigo, tinitus, strata sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
<i>Menej časté:</i>	Palpitácie, tachykardia, kongestívne zlyhanie srdca ³ , pľúcny edém
<i>Zriedkavé:</i>	Arytmia, fibrilácia predsiení, zastavenie srdca, infarkt myokardu, angina pectoris, perikardový výpotok
<i>Neznáme:</i>	Perikarditída*, tamponáda srdca*
Poruchy ciev⁴	
<i>Časté:</i>	Návaly tepla, krvácanie
<i>Menej časté:</i>	Hypertenzia, hematóm, subdurálny hematóm, periférny pocit chladu, hypotenzia, Raynaudov fenomén
<i>Neznáme:</i>	Trombóza, embolus*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
<i>Časté:</i>	Dyspnoe, epistaxa, kašeľ
<i>Menej časté:</i>	Pleurálny výpotok ⁵ , bolesť hltana a hrtana, faryngitída
<i>Zriedkavé:</i>	Bolesť pohrudnice, pľúcna fibróza, pľúcna hypertenzia, krvácanie do pľúc
<i>Neznáme:</i>	Akútne respiračné zlyhávanie ^{10*} , intersticiálna choroba pľúc*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
<i>Veľmi časté:</i>	Nauzea, hnačka, vracanie, dyspepsia, bolesť brucha ⁶
<i>Časté:</i>	Flatulencia, distenzia brucha, gastroezofagálny reflux, zápcha, suchosť v ústach, gastritída
<i>Menej časté:</i>	Stomatitída, ulcerácia v ústach, gastrointestinálne krvácanie ⁷ , eruktácia, meléna, ezofagitída, ascites, vred žalúdka, hemateméza, cheilitída, dysfágia, pankreatitída
<i>Zriedkavé:</i>	Kolitída, ileus, zápalové ochorenie čriev
<i>Neznáme:</i>	Ileus/obštrukcia čriev*, gastrointestinálna perforácia*, divertikulitída*, gastrická antrálna vaskulárna ektázia (GAVE)*
Poruchy pečene a žľových ciest	
<i>Časté:</i>	Zvýšenie pečeňových enzýmov
<i>Menej časté:</i>	Hyperbilirubinémia, hepatitída, žltáčka
<i>Zriedkavé:</i>	Zlyhanie pečene ⁸ , nekróza pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
<i>Veľmi časté:</i>	Periorbitálny edém, dermatitída/ekzém/exantém
<i>Časté:</i>	Pruritus, edém tváre, suchosť kože, erytém, alopecia, nočné potenie, reakcie z fotosenzitivity
<i>Menej časté:</i>	Pľuzgierovitý exantém, zmliazdeniny, zvýšené potenie, urtikária, ekchymóza, zvýšená náchylnosť k tvorbe pomliaždenín, hypotrichóza, znížená pigmentácia kože, exfoliatívna dermatitída, lámavosť nechťov, folikulitída, petechie, psoriáza, purpura, zvýšená pigmentácia kože, bulózne erupcie
<i>Zriedkavé:</i>	Akútna febrilná neutrofilná dermatóza (Sweetov syndróm), zmena sfarbenia nechťov, angioneurotický edém, vezikulárny exantém, erythema multiforme, leukocytoklastická vaskulitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)
<i>Neznáme:</i>	Syndróm palmoplantárnej erytro dyzestézie*, lichenoidná keratóza*, lichen planus*, toxická epidermálna nekrolýza*, liekový exantém s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
<i>Veľmi časté:</i>	Svalové kŕče, bolesti kostry a svalstva vrátane myalgie, artralgie a bolesti

	kostí ⁹
<i>Časté:</i>	Opuch kĺbov
<i>Menej časté:</i>	Stuhnutosť kĺbov a svalov
<i>Zriedkavé:</i>	Svalová slabosť, artritída, rabdomyolýza/myopatia
<i>Neznáme:</i>	Avaskulárna nekróza/nekróza bedra*, spomalenie rastu u detí*
Poruchy obličiek a močových ciest	
<i>Menej časté:</i>	Bolesť obličiek, hematúria, akútne zlyhanie obličiek, častejšie močenie
<i>Neznáme:</i>	Chronické zlyhanie obličiek
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
<i>Menej časté:</i>	Gynekomastia, erektilná dysfunkcia, menorágia, nepravidelná menštruácia, porucha sexuálnej funkcie, bolesť bradaviek, zväčšenie prsníkov, skrotálny edém
<i>Zriedkavé:</i>	Hemoragické corpus luteum/hemoragická ovariálna cysta
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
<i>Veľmi časté:</i>	Retencia tekutiny a edém, únava
<i>Časté:</i>	Slabosť, pyrexia, anasarka, zimnica, triaška
<i>Menej časté:</i>	Bolesť na hrudi, celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
<i>Veľmi časté:</i>	Zvýšenie hmotnosti
<i>Časté:</i>	Zníženie hmotnosti
<i>Menej časté:</i>	Zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi
<i>Zriedkavé:</i>	Zvýšenie amylázy v krvi

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

- 1 Pneumónia sa zaznamenala najčastejšie u pacientov s transformovanou CML a u pacientov s GIST.
- 2 Bolesť hlavy bola najčastejšia u pacientov s GIST.
- 3 Pri zohľadnení pacientorokov sa srdcové príhody, vrátane kongestívneho zlyhania srdca, pozorovali častejšie u pacientov s transformovanou CML ako u pacientov s chronickou CML.
- 4 Návaly tepla boli najčastejšie u pacientov s GIST a krvácanie (hematóm, hemorágia) bolo najčastejšie u pacientov s GIST a s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC).
- 5 Pleurálny výpotok bol hlásený častejšie u pacientov s GIST a u pacientov s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC) ako u pacientov s chronickou CML.
- 6+7 Bolesť brucha a gastrointestinálne krvácanie sa najčastejšie pozorovali u pacientov s GIST.
- 8 Zaznamenalo sa niekoľko smrteľných prípadov zlyhania pečene a nekrózy pečene.
- 9 Bolesť svalov a kostí a s ňou súvisiace udalosti sa pozorovali častejšie u pacientov s CML ako u pacientov s GIST.
- 10 Smrteľné prípady sa zaznamenali u pacientov s pokročilým ochorením, závažnými infekciami, ťažkou neutropéniou a inými závažnými sprievodnými ochoreniami.

Odchýlky laboratórnych hodnôt

Hematologické vyšetrenia

Cytopénie, hlavne neutropénia a trombocytopénia, sa opakovane pozorovali vo všetkých klinických skúšaníach pri CML, so sklonom k častejšiemu výskytu pri vysokých dávkach ≥ 750 mg (klinické skúšanie fázy I). Výskyt cytopénií však jednoznačne závisel aj od fázy ochorenia, pričom 3. alebo 4. stupeň neutropénií ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) a trombocytopénií (počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$) sa vyskytoval 4- až 6-krát častejšie v blastickej kríze a akcelerovanej fáze (59 – 64 % neutropénií a 44 – 63 % trombocytopénií) v porovnaní s novodiagnostikovanými pacientmi v chronickej fáze CML (16,7 % neutropénií a 8,9 % trombocytopénií). Pri novodiagnostikovanej chronickej fáze CML sa pozoroval 4. stupeň neutropénie

(ANC < 0,5 x 10⁹/l) u 3,6 % pacientov a trombocytopenie (počet trombocytov < 10 x 10⁹/l) u menej ako 1 % pacientov. Medián trvania neutropenických epizód bol zvyčajne v rozmedzí 2 až 3 týždňov, trombocytopenických epizód 3 až 4 týždňov. Tieto udalosti možno obvykle zvládnuť buď znížením dávky, alebo prerušením liečby imatinibom, ale v zriedkavých prípadoch si môžu vyžadovať trvalé ukončenie liečby. U pediatrických pacientov s CML boli najčastejšie pozorovanými príznakmi toxicity 3. alebo 4. stupňa cytotenie vrátane neutropenie, trombocytopenie a anémie. Spravidla sa vyskytujú počas prvých mesiacov liečby.

V klinickom skúšaní u pacientov s neresekovateľným a/alebo metastazujúcim GIST sa zaznamenala anémia 3. stupňa v 5,4 % a 4. stupňa v 0,7 % prípadov a mohla súvisieť s gastrointestinálnym krvácaním alebo krvácaním vo vnútri nádoru aspoň u niektorých z týchto pacientov. Neutropenia 3. stupňa sa pozorovala u 7,5 % a 4. stupňa u 2,7 % pacientov, trombocytopenia 3. stupňa u 0,7 % pacientov. U žiadneho pacienta sa nevyvinula trombocytopenia 4. stupňa. Pokles počtu leukocytov (WBC) a neutrofilov sa vyskytoval najmä počas prvých 6 týždňov liečby, neskôr boli hodnoty pomerne stále.

Biochemické vyšetrenia

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

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reaktivácia hepatitídy B

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

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

Dospelí

1200 až 1600 mg (trvanie sa rôznilo od 1 do 10 dní): Nauzea, vracanie, hnačka, exantém, erytém, edém, opuch, únava, svalové kŕče, trombocytopenia, pancytopenia, bolesť brucha, bolesť hlavy, znížená chuť do jedenia.

1800 až 3200 mg (až 3200 mg denne počas 6 dní): Slabosť, myalgia, zvýšená kreatínfosfokináza, zvýšený bilirubín, bolesť žalúdka a čriev.

6400 mg (jednorazová dávka): V literatúre zaznamenaný jeden prípad jedného pacienta, u ktorého sa vyskytla nauzea, vracanie, bolesť brucha, pyrexia, opuch tváre, znížený počet neutrofilov, zvýšené aminotransferázy.

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

Pediatrická populácia

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastiká, inhibítor proteínkinázy, ATC kód: L01XE01

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

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

Imatinib je tiež inhibítor tyrozínkináz receptora rastového faktora odvodeného od trombocytov (PDGF), PDGF-R a inhibuje bunkové deje sprostredkované PDGF. Konštitutívna aktivácia proteínytyrozínkináz receptora PDGF alebo abl ako dôsledok spojenia s rôznymi partnerskými bielkovinami alebo konštitutívna tvorba PDGF sa preukázali v patogenéze MDS/MPD, HES/CEL a DFSP. Imatinib inhibuje signalizáciu a proliferáciu buniek stimulovaných disregulovanou aktivitou kináz PDGFR a abl.

Klinické skúšania pri chronickej myelocytovej leukémii

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

Tri veľké medzinárodné otvorené, nekontrolované klinické skúšania fázy II sa vykonala s pacientmi s CML s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+) v pokročilej, blastickej alebo akcelerovanej fáze ochorenia, inými Ph+ leukémiami, alebo s CML v chronickej fáze po zlyhaní predchádzajúcej liečby interferónom alfa (IFN). Vykonalo sa jedno veľké, otvorené, multicentrické, medzinárodné, randomizované klinické skúšanie fázy III s pacientmi s novodiagnostikovanou Ph+ CML. Okrem toho sa liečili deti v dvoch klinických skúšaniach fázy I a v jednom klinickom skúšaní fázy II.

Vo všetkých klinických skúšaniach bolo 38 – 40 % pacientov vo veku ≥ 60 rokov a 10 – 12 % pacientov vo veku ≥ 70 rokov.

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

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

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

(Najlepší stupeň odpovede)	Imtinib Accord n=553	IFN+Ara-C n=553
Hematologická odpoveď		
Podiel CHR n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[95% CI]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
Cytogenetická odpoveď		
Veľká odpoveď n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% CI]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
Kompletná CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Čiastočná CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekulárna odpoveď**		
Veľká odpoveď po 12 mesiacoch (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Veľká odpoveď po 24 mesiacoch (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Veľká odpoveď po 84 mesiacoch (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, Fischerov test		
** percentuálne podiely molekulárnej odpovede sú založené na dostupných vzorkách		
Kritériá hematologickej odpovede (všetky odpovede sa majú potvrdiť po \geq 4 týždňoch):		
WBC < $10 \times 10^9/l$, trombocyty < $450 \times 10^9/l$, myelocyty+metamyelocyty < 5% v krvi, žiadne blasty a promyelocyty v krvi, bazofily < 20%, žiadne extramedulárne postihnutie		
Kritériá cytogenetickej odpovede: kompletná (0% Ph+ metafáz), čiastočná (1–35%), malá (36–65%) alebo minimálna (66–95%). Veľká odpoveď (0–35%) zahŕňa kompletne aj čiastočné odpovede.		
Kritériá veľkej molekulárnej odpovede: v periférnej krvi zníženie množstva transkriptov Bcr-Abl \geq 3 logaritmy (namerané pomocou PCR stanovenia reverznej transkriptázy v reálnom čase) oproti štandardizovanej východiskovej hodnote.		

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

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

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

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

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

V tomto klinickom skúšaní boli povolené zvýšenia dávky zo 400 mg denne na 600 mg denne, potom zo 600 mg denne na 800 mg denne. Po 42 mesiacoch následného sledovania došlo u 11 pacientov k potvrdenej strate (v priebehu 4 týždňov) cytogenetickej odpovede. Z týchto 11 pacientov sa zvýšila dávka až na 800 mg denne u 4 pacientov, z ktorých 2 znovu dosiahli cytogenetickú odpoveď (1 čiastočnú a 1 kompletnú, pričom tento pacient dosiahol aj molekulárnu odpoveď), zatiaľ čo zo 7 pacientov, u ktorých sa nezvýšila dávka, iba jeden znovu dosiahol kompletnú cytogenetickú odpoveď. Percentuálna hodnota niekterých nežiaducich reakcií bola vyššia u 40 pacientov, ktorým sa dávka zvýšila na 800 mg denne v porovnaní s populáciou pacientov pred zvýšením dávky ($n = 551$). K častejším nežiaducim reakciám patrili gastrointestinálne krvácania, konjunktivitída a zvýšenie aminotransferáz alebo bilirubínu. Iné nežiaduce reakcie boli hlásené s nižším alebo rovnakým výskytom.

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

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

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

Primárnou premennou účinnosti bol stupeň hematologickej odpovede, ktorá sa zaznamenala buď ako kompletná hematologická odpoveď, alebo žiadny dôkaz leukémie (t.j. vymiznutie blastov z kostnej drene a krvi, ale bez úplného zotavenia periférnej krvi ako pri kompletnej odpovedi), alebo návrat do chronickej fázy CML. Potvrdená hematologická odpoveď sa dosiahla u 71,5% pacientov (Tabuľka 3). Dôležité je, že 27,7% pacientov dosiahlo aj veľkú cytogenetickú odpoveď, ktorá bola kompletná u 20,4% (potvrdená u 16%) pacientov. U pacientov liečených dávkou 600 mg je súčasný odhad mediánu prežívania bez progresie ochorenia 22,9 a celkového prežívania 42,5 mesiacov.

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

Primárnou premennou účinnosti bol stupeň hematologickej odpovede, ktorá sa zaznamenala buď ako kompletná hematologická odpoveď, alebo žiadny dôkaz leukémie, alebo návrat do chronickej fázy CML, pri čom sa použili rovnaké kritériá ako v klinickom skúšaní pri akcelerovanej fáze. V tomto klinickom skúšaní sa u 31% pacientov dosiahla hematologická odpoveď (36 % u predtým neliečených pacientov a 22 % u predtým liečených pacientov). Podiel odpovede bol tiež vyšší u pacientov liečených dávkou 600 mg (33 %) v porovnaní s pacientmi liečenými dávkou 400 mg (16 %, $p=0,0220$). Súčasný odhadovaný medián prežívania predtým neliečených pacientov bol 7,7 mesiacov, predtým liečených pacientov 4,7 mesiacov.

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

Tabuľka 3 Odpoveď u dospelých s CML v klinických skúšaníach

	Klinické skúšanie 0110 Údaje po 37 mesiacoch Chronická fáza, zlyhanie IFN ($n=532$)	Klinické skúšanie 0109 Údaje po 40,5 mesiacoch Akcelerovaná fáza ($n=235$)	Klinické skúšanie 0102 Údaje po 38 mesiacoch Myeloidná blastická kríza ($n=260$)
	% pacientov ($CI_{95\%}$)		
Hematologická odpoveď ¹	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Kompletná hematologická odpoveď (CHR)	95%	42%	8%
Žiadny dôkaz leukémie (NEL)	Nedá sa použiť	12%	5%
Návrat do chronickej fázy (RTC)	Nedá sa použiť	17%	18%
Veľká cytogenetická odpoveď ²	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Kompletná (Potvrdená ³) [95% CI] Čiastočná	53% (43%) [38,6–47,2] 12%	20% (16%) [11,3–21,0] 7%	7% (2%) [0,6–4,4] 8%

¹ Kritériá hematologickej odpovede (všetky odpovede sa majú potvrdiť po ≥ 4 týždňoch):

CHR: klinické skúšanie 0110 [WBC < 10 x 10⁹/l, trombocyty < 450 x 10⁹/l, myelocyty+metamyelocyty < 5% v krvi, žiadne blasty a promyelocyty v krvi, bazofily < 20%, žiadne extramedulárne postihnutie] a klinické skúšania 0102 a 0109

[ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l, trombocyty ≥ 100 x 10⁹/l, žiadne blasty v krvi, blasty v BM < 5% a žiadne extramedulárne postihnutie]

NEL: rovnaké kritériá ako CHR, ale ANC ≥ 1 x 10⁹/l a trombocyty ≥ 20 x 10⁹/l (len klinické skúšania 0102 a 0109)

RTC: blasty v BM a PB < 15%, blasty+promyelocyty v BM a PB < 30%, bazofily v PB < 20%, žiadne extramedulárne postihnutie okrem sleziny a pečene (len klinické skúšania 0102 a 0109)

BM = kostná dreň, PB = periférna krv

² Kritériá cytogenetickej odpovede:

Veľká odpoveď zahŕňa kompletne aj čiastočné odpovede: kompletne (0% Ph+ metafáz), čiastočné (1–35%)

³ Kompletná cytogenetická odpoveď potvrdená druhým cytogenetickým vyhodnotením kostnej drene vykonaným najmenej 1 mesiac po začiatčom vyšetrení kostnej drene.

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

Celkovo 51 pediatrických pacientov s novodiagnostikovanou a neliečenou CML v chronickej fáze bolo zaradených do otvoreného, multicentrického klinického skúšania fázy II s jedným ramenom liečby. Pacientom sa podával imatinib v dávke 340 mg/m²/deň bez prerušenia, ak neboli prítomné toxické príznaky obmedzujúce dávku. Liečba imatinibom vyvoláva rýchlu odpoveď u novodiagnostikovaných pediatrických pacientov s CML, s CHR 78 % po 8 týždňoch liečby. Vysoký stupeň CHR sprevádza vývoj kompletnej cytogenetickej odpovede (CCyR) dosahujúcej 65 %, ktorá je porovnateľná s výsledkami pozorovanými u dospelých. Navyše sa u 16 % pozorovala čiastočná cytogenetická odpoveď (PCyR) s MCyR 81 %. U väčšiny pacientov, ktorí dosiahli CCyR, sa vyvinula CCyR medzi 3. a 10. mesiacom, pričom medián času do odpovede na základe odhadu podľa Kaplan-Meiera bol 5,6 mesiacov.

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

Klinické skúšania pri Ph+ ALL

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

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

Tabuľka 4 Režim chemoterapie použitý v kombinácii s imatinibom

Klinické skúšanie ADE10	
Prefáza	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dni 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekálne, deň 1
Indukcia remisie	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dni 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 h), dni 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) deň 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., dni 22-25, 29-32
Konsolidačná liečba I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), dni 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² perorálne, dni 1-20
Konsolidačná liečba II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dni 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), dni 1-5
Klinické skúšanie AAU02	
Indukčná liečba (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicín 30 mg/m ² i.v., dni 1-3, 15-16; VCR 2 mg celková dávka i.v., dni 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dni 1, 8; prednizón 60 mg/m ² perorálne, dni 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² perorálne, dni 1-28; MTX 15 mg intratekálne, dni 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekálne, dni 1, 8, 15, 22; metylprednizolón 40 mg intratekálne, dni 1, 8, 15, 22
Konsolidácia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h), dni 1-4; mitoxantrón 10 mg/m ² i.v. dni 3-5; MTX 15 mg intratekálne, deň 1; metylprednizolón 40 mg intratekálne, deň 1
Klinické skúšanie ADE04	
Prefáza	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dni 3-5; MTX 15 mg intratekálne, deň 1
Indukčná liečba I	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 1-5; VCR 2 mg i.v., dni 6, 13, 20; daunorubicín 45 mg/m ² i.v., dni 6-7, 13-14
Indukčná liečba II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), dni 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dni 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² perorálne, dni 26-46
Konsolidačná liečba	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 1-5; vindezín 3 mg/m ² i.v., deň 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h), deň 1; etopozid 250 mg/m ² i.v. (1 h) dni 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), deň 5
Klinické skúšanie AJP01	
Indukčná liečba	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h), deň 1; daunorubicín 60 mg/m ² i.v. (1 h), dni 1-3; vinkristín 1,3 mg/m ² i.v., dni 1, 8, 15, 21; prednizolón 60 mg/m ² /deň perorálne
Konsolidačná liečba	Striedavý cyklus chemoterapie: chemoterapia vysokými dávkami MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), deň 1, a Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), dni 2-3, počas 4 cyklov
Udržiavacia liečba	VCR 1,3 g/m ² i.v., deň 1; prednizolón 60 mg/m ² perorálne, dni 1-5
Klinické skúšanie AUS01	
Indukčno-konsolidačná liečba	Režim hyper-CVAD: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), dni 1-3; vinkristín 2 mg i.v., dni 4, 11; doxorubicín 50 mg/m ² i.v. (24 h), deň 4; DEX

	40 mg/deň v dňoch 1-4 a 11-14, striedavo s MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), deň 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), dni 2-3 (celkovo 8 cyklov)
Udržiavacia liečba	VCR 2 mg i.v. každý mesiac počas 13 mesiacov; prednizolón 200 mg perorálne, 5 dní v mesiaci počas 13 mesiacov
Všetky režimy liečby zahŕňajú podanie steroidov na profylaxiu CNS.	
Ara-C: cytozínarabinozid; CP: cyklofosfamid; DEX: dexametazón; MTX: metotrexát; 6-MP: 6-merkaptopurín; VM26: tenipozid; VCR: vinkristín; IDA: idarubicín; i.v.: intravenózne	

Pediatricki pacienti: V štúdiu I2301 - otvorenom, multicentrickom, sekvenčne kohortnom, nerandomizovanom klinickom skúšaní fázy III bolo celkovo zaradených 93 detských, dospelých a mladších dospelých pacientov (vo veku od 1 do 22 rokov) s Ph+ ALL, ktorí boli liečení imatinibom (340 mg/m²/deň) v kombinácii s intenzívnou chemoterapiou po indukčnej liečbe. Imatinib sa podával striedavo v kohortách 1-5, s predlžovaním dĺžky liečby a skorším nástupom liečby od kohorty ku kohorte; v kohorte 1 sa podávala najmenej intenzívna a v kohorte 5 najviac intenzívna liečba imatinibom (najdlhšie trvanie liečby s nepretržitým denným dávkovaním imatinibu počas prvého liečebného cyklu chemoterapiou). Nepretržité denné expozície imatinibu v skorom štádiu liečby v kombinácii s chemoterapiou u pacientov v kohorte 5 (n=50) zlepšili v porovnaní s historickými kontrolnými prípadmi (n=120) so štandardnou chemoterapeutickou liečbou bez imatinibu 4-ročné prežívanie bez príhody (EFS) (69,6% oproti 31,6%). Odhadované 4-ročné celkové prežívanie (OS) u pacientov v kohorte 5 bolo 83,6% v porovnaní s 44,8% u historických kontrolných prípadov. 20 z 50 (40%) pacientov v kohorte 5 dostalo transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek.

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

Konsolidačný blok 1 (3 týždne)	VP-16 (100 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m ² /deň, i.v.): dni 1-5 MESNA (360 mg/m ² /dávka q3h, x 8 dávok/deň, i.v.): dni 1-5 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 6-15 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire Metotrexát i.t. (upravený podľa veku): IBA deň 1 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 8, 15
Konsolidačný blok 2 (3 týždne)	Metotrexát (5 g/m ² počas 24 h, i.v.): deň 1 Leukovorín (75 mg/m ² v 36 h, i.v.; 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. q6h x 6 dávok)iii: dni 2 a 3 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): deň 1 ARA-C (3 g/m ² /dávka q 12 h x 4, i.v.): dni 2 a 3 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 4-13 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire
Reindukčný blok 1 (3 týždne)	VCR (1,5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 8 a 15 DAUN (45 mg/m ² /deň bolus, i.v.): dni 1 a 2 CPM (250 mg/m ² /dávka q12h x 4 dávky, i.v.): dni 3 a 4 PEG-ASP (2500 IU/m ² , i.m.): deň 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 5-14 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1 a 15 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-7 a 15-21
Intenzifikačný blok 1 (9 týždňov)	Metotrexát (5 g/m ² počas 24 h, i.v.): dni 1 a 15 Leukovorín (75 mg/m ² v 36 h, i.v.; 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. q6h x 6 dávok)iii: dni 2, 3, 16 a 17 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1 a 22 VP-16 (100 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22-26 CPM (300 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22-26 MESNA (150 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 27-36 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire ARA-C (3 g/m ² , q12h, i.v.): dni 43, 44 L-ASP (6000 IU/m ² , i.m.): deň 44
Reindukčný blok 2 (3 týždne)	VCR (1.5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 8 a 15 DAUN (45 mg/m ² /deň bolus, i.v.): dni 1 a 2 CPM (250 mg/m ² /dávka q12h x 4 dávky, i.v.): dni 3 a 4

	PEG-ASP (2500 IU/m ² , i.m.): deň 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 5-14 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1 a 15 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-7 a 15-21
Intenzifikačný blok 2 (9 týždňov)	Metotrexát (5 g/m ² počas 24 h, i.v.): dni 1 a 15 Leukovorín (75 mg/m ² v 36 h, i.v.; 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. q6h x 6 dávok)iii: dni 2, 3, 16, a 17 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1 a 22 VP-16 (100 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22-26 CPM (300 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22-26 MESNA (150 mg/m ² /deň, i.v.): deň 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 27-36 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire ARA-C (3 g/m ² , q12h, i.v.): dni 43, 44 L-ASP (6000 IU/m ² , i.m.): dni 44
Udržiavacia liečba (8-týždňové cykly) Cyklus 1–4	MTX (5 g/m ² počas 24 h, i.v.): deň 1 Leukovorín (75 mg/m ² v 36 h, i.v.; 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. q6h x 6 dávok)iii: dni 2 a 3 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1, 29 VCR (1.5 mg/m ² , i.v.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² /deň p.o.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /deň, p.o.): dni 8-28 Metotrexát (20 mg/m ² /týždeň, p.o.): dni 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , i.v.): dni 29-33 CPM (300 mg/m ² , i.v.): dni 29-33 MESNA i.v. dni 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 34-43
Udržiavacia liečba (8-týždňové cykly) Cyklus 5	Kraniálne ožarovanie (iba blok 5) 12 Gy v 8 frakciách pre všetkých pacientov, ktorí sú počas diagnózy CNS1 a CNS2 18 Gy v 10 frakciách pre pacientov, ktorí sú počas diagnózy CNS3 VCR (1.5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /deň, p.o.): dni 11-56 (6-MP vysadiť počas 6-10 dňa kraniálneho ožarovania, a to na 1.deň v 5.cykle. 6-MP opäť nasadiť 1. deň po ukončení kraniálneho ožarovania.) Metotrexát (20 mg/m ² /týždeň, p.o.): dni 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Udržiavacia liečba (8-týždňové cykly) Cyklus 6-12	VCR (1.5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-56 Metotrexát (20 mg/m ² /týždeň, p.o.): dni 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

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

Štúdia AIT07 bolo multicentrické, otvorené, randomizované skúšanie fázy II/III, ktoré zahŕňalo 128 pacientov (1 až < 18 rokov) liečených imatinibom v kombinácii s chemoterapiou. Údaje o bezpečnosti z tejto štúdie sa zdajú byť v zhode s bezpečnostným profilom imatinibu u pacientov s Ph+ ALL.

Relaps/refraktérna Ph+ ALL: Keď sa imatinib podával ako monoterapia pacientom s relapsom/refraktérnou Ph+ ALL, u 53 zo 411 pacientov s vyhodnotiteľnou odpoveďou sa dosiahol podiel hematologickej odpovede 30 % (9 % kompletnej) a podiel veľkej cytogenetickej odpovede 23 %. (Treba vziať do úvahy, že 353 zo 411 pacientov bolo liečených v programe rozšíreného prístupu k liečbe bez získania údajov o primárnej odpovedi.) Medián času do progresie v celej populácii

411 pacientov s relapsom/refraktérnou Ph+ ALL bol v rozmedzí od 2,6 do 3,1 mesiacov a medián celkového prežívania u 401 vyhodnotiteľných pacientov bol v rozmedzí od 4,9 do 9 mesiacov. Údaje boli podobné pri opätovnej analýze, do ktorej boli zahrnutí len pacienti vo veku 55 alebo viac rokov.

Klinické skúšania pri MDS/MPD

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

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

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

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

Klinické skúšania pri HES/CEL

V jednom otvorenom, multicentrickom klinickom skúšaní fázy II (štúdia B2225) sa testoval imatinib u rôznych populácií pacientov s ochoreniami ohrozujúcimi život, ktoré súvisia s proteíntyrozínkinázami Abl, Kit alebo PDGFR. V tomto klinickom skúšaní sa 14 pacientom s HES/CEL podávalo 100 mg až 1 000 mg imatinibu denne. Ďalších 162 pacientov s HES/CEL, o ktorých boli správy v 35 publikovaných hláseniach o prípadoch a skupinách prípadov, dostávalo imatinib v dávkach od 75 mg do 800 mg denne. Cytogenetické abnormality sa vyhodnotili u 117 z celkovej populácie 176 pacientov. U 61 z týchto 117 pacientov sa zistila fúzna kináza FIP1L1-

PDGFR α . U ďalších štyroch pacientov s HES v iných 3 publikovaných správach sa zistila pozitívita FIP1L1-PDGFR α . Všetkých 65 pacientov s pozitívou fúznejšou kinázou FIP1L1-PDGFR α dosiahlo CHR, ktorá sa zachovala mesiace (rozmedzie od 1+ do 44+ mesiacov prehodnotených v čase správy). Podľa nedávno publikovanej správy 21 z týchto 65 pacientov dosiahlo tiež kompletnú molekulárnu remisiu s mediánom následného sledovania 28 mesiacov (rozmedzie 13-67 mesiacov). Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 25 do 72 rokov. Okrem toho skúšajúci lekári zaznamenali v hláseniach o prípadoch zlepšenie symptomatológie a iných porúch funkcie orgánov. Správy o zlepšení sa týkali srdca, nervového systému, kože/podkožného tkaniva, dýchacej sústavy/hrudníka/mediastína, kostrového svalstva/spojivových tkanív/ciev a gastrointestinálneho systému.

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

Klinické skúšania pri DFSP

Vykonalo sa jedno otvorené multicentrické klinické skúšanie fázy II (štúdia B2225), do ktorého bolo zaradených 12 pacientov s DFSP, ktorým sa podával imatinib 800 mg denne. Vek pacientov s DFSP bol v rozmedzí od 23 do 75 rokov; DFSP bol metastazujúci, lokálne rekurentný po pôvodnej resekcii a v čase zaradenia do klinického skúšania sa nepovažoval za vhodný pre ďalšiu resekciu. Primárny dôkaz účinnosti bol založený na podiele objektívnych odpovedí. Z 12 zaradených pacientov sa u 9 dosiahla odpoveď na liečbu, u jedného kompletná a u 8 čiastočná. U 3 pacientov s čiastočnou odpoveďou sa ochorenie následne odstránilo chirurgickým zákrokom. Medián trvania liečby v klinickom skúšaní B2225 bol 6,2 mesiacov, maximálne trvanie 24,3 mesiacov. Správy o ďalších 6 pacientoch s DFSP liečených imatinibom, ktorých vek bol v rozmedzí od 18 mesiacov do 49 rokov, boli v 5 publikovaných hláseniach o prípadoch. Dospelí pacienti, o ktorých boli správy v publikovanej literatúre, dostávali buď 400 mg (4 prípady), alebo 800 mg (1 prípad) imatinibu denne. Pediatrický pacient dostával 400 mg/m²/denne, následne sa dávka zvýšila na 520 mg/m²/denne. Odpoveď na liečbu sa dosiahla u 5 pacientov, u 3 kompletná a u 2 čiastočná. Medián trvania liečby v publikovanej literatúre bol v rozmedzí 4 týždne a viac ako 20 mesiacov. Translokácia t(17:22)[(q22;q13)] alebo jej génový produkt bola prítomná u takmer všetkých pacientov s odpoveďou na liečbu imatinibom.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika imatinibu

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

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

Hlavným cirkulujúcim metabolitom u ľudí je N-demetylovaný piperazínový derivát, ktorý vykazuje *in*

vitro podobnú účinnosť ako nezmenené liečivo. Zistilo sa, že hodnota AUC tohto metabolitu v plazme dosahuje len 16 % AUC imatinibu. Väzba na bielkoviny plazmy N-demetylovaného metabolitu je podobná ako pri nezmenenom liečive.

Imatinib a jeho N-demetylovaný metabolit spolu predstavovali 65 % cirkulujúcej rádioaktivity (AUC_{0-48h}). Zvyšná cirkulujúca rádioaktivita sa pripísala radu vedľajších metabolitov.

Výsledky *in vitro* ukázali, že CYP3A4 bol hlavný ľudský enzým P450, ktorý katalyzuje biotransformáciu imatinibu. Zo skupiny liečiv, pri ktorých prichádza do úvahy súčasné podávanie (paracetamol, aciklovir, alopurinol, amfotericín, cytarabín, erytromycín, flukonazol, hydroxymočovina, norfloxacin, penicilín V), len pri erytromycíne (IC₅₀ 50 µmol/l) a flukonazole (IC₅₀ 118 µmol/l) sa preukázala inhibícia metabolizmu imatinibu, ktorá by mohla byť klinicky významná.

Ukázalo sa, že imatinib je *in vitro* kompetitívny inhibítor markerových substrátov CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4/5. Príslušné hodnoty K_i v ľudských pečenevých mikrozómoch boli 27, 7,5 a 7,9 µmol/l. Maximálne plazmatické koncentrácie imatinibu u pacientov sú 2–4 µmol/l, z čoho vyplýva, že je možná inhibícia metabolizmu súčasne podávaných liečiv, na ktorom sa podieľajú CYP2D6 a/alebo CYP3A4/5. Imatinib neovplyvňoval biotransformáciu 5-fluorouracilu, ale inhiboval metabolizmus paklitaxelu ako následok kompetitívnej inhibície CYP2C8 (K_i = 34,7 µmol/l). Táto hodnota K_i je oveľa vyššia ako očakávané hladiny imatinibu v plazme pacientov, z čoho vyplýva, že sa neočakáva interakcia pri súčasnom podávaní imatinibu s 5-fluorouracilom, ani s paklitaxelom.

Eliminácia

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

Farmakokinetika v plazme

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

Farmakokinetika u špeciálnych skupín pacientov

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

Farmakokinetika u detí

Tak ako aj u dospelých pacientov, imatinib sa rýchlo resorboval po perorálnom podaní u pediatrických pacientov v klinických skúšaníach fázy I aj fázy II. Dávkami 260 a 340 mg/m²/deň sa u detí dosiahla rovnaká expozícia ako dávkami 400 mg a 600 mg u dospelých pacientov. Porovnaním AUC₍₀₋₂₄₎ na 8. a 1. deň pri hladine dávok 340 mg/m²/deň sa zistilo, že dochádza k 1,7-násobnej akumulácii liečiva po opakovanom podávaní raz denne.

Podľa združenej populačnej farmakokinetickej analýzy u pediatrických pacientov s hematologickými poruchami (CML, Ph+ALL alebo iné hematologické poruchy liečené imatinibom) sa klírens imatinibu zvyšuje s narastajúcou plochou povrchu tela (BSA). Po korekcii vplyvu plochy povrchu tela nemali ostatné demografické údaje ako vek, telesná hmotnosť a index telesnej hmotnosti klinicky významný účinok na expozíciu imatinibu. Analýza potvrdila, že expozícia imatinibu u pediatrických pacientov dostávajúcich dávku 260 mg/m² raz denne (neprekračujúc dávku 400 mg raz denne) alebo 340 mg/m² raz denne (neprekračujúc dávku 600 mg raz denne) bola podobná ako u dospelých pacientov dostávajúcich dávku imatinibu 400 mg alebo 600 mg raz denne.

Zhoršenie funkcie orgánov

Imatinib a jeho metabolity sa nevylučujú vo významnom rozsahu obličkami. U pacientov s ľahkým a stredne ťažkým zhoršením funkcie obličiek sa plazmatická expozícia zdá byť vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Zvýšenie je približne 1,5- až 2-násobné, čo zodpovedá 1,5-násobnému stúpnutiu plazmatického AGP, na ktorý sa imatinib pevne viaže. Klírens imatinibu ako voľného liečiva je pravdepodobne podobný u pacientov so zhoršenou funkciou obličiek a normálnou funkciou obličiek, pretože vylučovanie obličkami predstavuje pri imatinibe len menej významnú dráhu eliminácie (pozri časti 4.2 a 4.4).

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

V štúdiu na opiciach trvajúcej 39 týždňov sa nezistila NOAEL (hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov) ani pri najnižšej dávke 15 mg/kg, čo je približne jedna tretina maximálnej dávky 800 mg

u ľudí, prepočítanej na povrch tela. Liečba mala za následok zhoršenie normálne potlačených infekcií malárie u týchto zvierat.

Imatinib sa nepovažoval za genotoxický pri skúšaní *in vitro* na bakteriálnych bunkách (Amesov test), *in vitro* na cicavčích bunkách (myšací lymfóm) a *in vivo* na potkaních mikronukleoch. Pozitívne genotoxické účinky imatinibu sa pozorovali pri jednom skúšaní *in vitro* na cicavčích bunkách (ovárium čínskeho škrečka), pri ktorom sa zistila klastogenita (chromozómová aberácia) po metabolickej aktivácii. Dva medziprodukty z výrobného procesu, ktoré sú prítomné aj v lieku, majú mutagénne účinky v Amesovom teste. Jeden z týchto medziproduktov bol pozitívny aj v teste na myšacom lymfóme.

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

V štúdiu pre- a postnatálneho vývoja potkanov sa pri perorálnom podávaní v skupine dávky 45 mg/kg/deň pozoroval červený vaginálny výtok buď na 14., alebo na 15. deň gravidity. Pri tejto dávke sa zvýšil počet mŕtvonarodených mláďat, ako aj úmrtí mláďat v dňoch 0 až 4 po pôrode. U potomkov F₁ bola pri tejto hladine dávok nižšia priemerná telesná hmotnosť od narodenia až po utratenie zvierat a počet mláďat, ktoré splnili kritérium oddelenia predkožky, sa mierne znížil. Plodnosť u F₁ nebola ovplyvnená, ale pri dávke 45 mg/kg/deň sa pozoroval zvýšený počet resorpcií a znížený počet životaschopných plodov. Hladina bez pozorovaných účinkov (NOEL) u matiek aj generácie F₁ bola 15 mg/kg/deň (štvrtina maximálnej dávky u ľudí, ktorá je 800 mg).

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

V toxikologickej vývojovej štúdiu u juvenilných potkanov neboli zistené žiadne nové cieľové orgány (deň 10 až 70 postpartum) s ohľadom na už známe cieľové orgány u dospelých potkanov. V tejto štúdiu bol pri dávkach 0,3- až 2-násobne vyšších, ako je priemerná expozícia u detí pri najvyššej odporúčanej dávke 340 mg/m², zaznamenaný vplyv na rast, oneskorený vývin vaginálneho otvoru a separácie predkožky. Pri dávkach zhruba 2-násobne vyšších, ako je priemerná expozícia u detí pri najvyššej odporúčanej dávke 340 mg/m², bola okrem toho zaznamenaná u mláďat mortalita (približne v období odstavenia mláďat).

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

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

u ľudí (založenej na AUC) pri 400 mg/deň alebo 800 mg/deň a 1,2-násobok dennej expozície u detí (založenej na AUC) pri 340 mg/m²/deň. Hladina bez pozorovaných účinkov (NOEL) bola 30 mg/kg/deň.

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

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

Liečivo imatinib predstavuje pre organizmy žijúce v sedimentoch environmentálne riziko.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

hypromelóza 6 cps (E464)

mikrokyštalická celulóza

krospovidón

koloidný oxid kremičitý bezvodý

magnéziumstearát

Obal tablety

hypromelóza 6 cps (E464)

mastenec (E553b)

polyetylénglykol

žltý oxid železitý (E172)

červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

PVC/PVdC/hliníkové blistre

24 mesiacov.

Hliníkové blistre

2 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

PVC/PVdC/hliníkové blistre

Uchovávajú sa pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

Hliníkové blistre

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

PVC/PVdC/hliníkové blistre alebo hliníkové blistre.

Balenia obsahujúce 10, 30 alebo 90 filmom obalených tabliet.

Ďalej sú Imatinib Accord 100 mg tablety dostupné v PVC/PVdC/perforovaných hliníkových blistroch s jednotlivými dávkami v baleniach s 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 alebo 180x1 filmom obalenými tabletami.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Veľká Británia

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/13/845/009-011

EU/1/13/845/012-014

EU/1/13/845/020-022

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

01-07-2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Accord Healthcare Limited
Sage House
319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Veľká Británia

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. OSOBITNÉ PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

V čase vydania rozhodnutia o registrácii sa nevyžaduje pre tento liek predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti. Držiteľ rozhodnutia o registrácii však predloží periodicky aktualizované správy o bezpečnosti tohto lieku, ak sa tento liek nachádza v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2001/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA S OHĽADOM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽITIE LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

PRÍLOHA III
OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUEA NA BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Imatinib Accord 100 mg filmom obalené tablety

imatinib

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg imatinibu (ako mesilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

20 filmom obalených tabliet

60 filmom obalených tabliet

120 filmom obalených tabliet

180 filmom obalených tabliet

30x1 filmom obalených tabliet

60x1 filmom obalených tabliet

90x1 filmom obalených tabliet

120x1 filmom obalených tabliet

180x1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Na vnútorné použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Užívajte len podľa pokynov lekára.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

PVC/PVdC/hliníkové blistre
Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Imatinib Accord 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister

1. NÁZOV LIEKU

Imatinib Accord 100 mg filmom potahované tablety

imatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

PAPIEROVÁ ŠKATUĽA NA BLISTRE

1. NÁZOV LIEKU

Imatinib Accord 400 mg filmom obalené tablety

imatinib

2. LIEČIVO(LIEČIVÁ)

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet

30 filmom obalených tabliet

90 filmom obalených tabliet

30x1 filmom obalených tabliet

60x1 filmom obalených tabliet

90x1 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODANIA

Na vnútorné použitie. Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajúte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Užívajte len podľa pokynov lekára.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

PVC/PVdC/hliníkové blistre

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow
Middlesex, HA1 4HF
Veľká Británia

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO(ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Imatinib Accord 400 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister

1. NÁZOV LIEKU

Imatinib Accord 400 mg filmom obalené tablety

imatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Accord

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Imatinib Accord 100 mg filmom obalené tablety

Imatinib Accord 400 mg filmom obalené tablety

Imatinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké príznaky ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii pre používateľa sa dozviete

1. Čo je Imatinib Accord a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Imatinib Accord
3. Ako užívať Imatinib Accord
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Imatinib Accord
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Imatinib Accord a na čo sa používa

Imatinib Accord je liek, ktorý obsahuje liečivo nazývané imatinib. Tento liek účinkuje tak, že bráni množeniu abnormálnych buniek pri ochoreniach uvedených nižšie. Patria k nim niektoré druhy rakoviny.

Liekom Imatinib Accord sa lieči u dospelých a detí:

- **Chronická myelocytová leukémia (CML).** Leukémia je rakovina bielych krviniek. Tieto biele krvinky obvykle pomáhajú telu bojovať proti infekciám. Chronická myelocytová leukémia je druhom leukémie, pri ktorej niektoré abnormálne biele krvinky (nazývané myeloidné bunky) sa začnú nekontrolovane množiť.
- **Akútna lymfoblastická leukémia s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph-pozitívna ALL).** Leukémia je rakovina bielych krviniek. Tieto biele krvinky obvykle pomáhajú telu bojovať proti infekciám. Akútna lymfoblastická leukémia je druhom leukémie, pri ktorej určité abnormálne biele krvinky (označované ako lymfoblasty) sa začnú nekontrolovane množiť. Imatinib Accord bráni množeniu týchto buniek.

Liekom Imatinib Accord sa liečia u dospelých:

- **Myelodysplastické/myeloproliferatívne ochorenia (MDS/MPD).** Je to skupina ochorení krvi, pri ktorých sa niektoré krvinky začnú nekontrolovane množiť. Imatinib Accord bráni množeniu týchto krviniek pri určitom podtype týchto ochorení.
- **Hypereozinofilný syndróm (HES) a/alebo chronická eozinofilová leukémia (CEL).** Sú to ochorenia krvi, pri ktorých sa niektoré krvinky (nazývané eozinofily) začnú nekontrolovane množiť. Imatinib Accord bráni množeniu týchto krviniek pri určitom podtype týchto ochorení.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP je rakovina tkaniva pod kožou, v ktorom sa niektoré bunky začnú nekontrolovane množiť. Imatinib Accord bráni množeniu týchto buniek.

V ďalších častiach tejto písomnej informácie pre používateľa budeme používať skratky, keď sa bude hovoriť o týchto ochoreniach.

Ak sa chcete dozvedieť, ako Imatinib Accord účinkuje alebo prečo vám predpísali tento liek, obráťte sa na svojho lekára.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Imatinib Accord

Imatinib Accord vám predpíše len lekár, ktorý má skúsenosti s liekmi používanými na liečbu rakoviny krvi alebo solidných nádorov.

Dôsledne dodržujte všetky pokyny svojho lekára, aj keď sa budú líšiť od všeobecných údajov v tejto písomnej informácii pre používateľa.

Neužívajte Imatinib Accord:

- Ak ste alergický na imatinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- Ak sa vás to týka, **povedzte o tom svojmu lekárovi a neužívajte Imatinib Accord.**
- Ak si myslíte, že by ste mohli byť alergický, ale nie ste si istý, poraďte sa s lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Imatinib Accord, obráťte sa na svojho lekára:

- ak máte alebo ste niekedy mali ťažkosti s pečeňou, obličkami alebo srdcom.
- ak užívate liek levotyroxín, pretože vám odstránili štítnu žľazu.
- ak ste niekedy mali alebo v súčasnosti by ste mohli mať infekciu zapríčinenú vírusom hepatitídy B. Dôvodom je, že Imatinib Accord by mohol spôsobiť, že sa hepatitída B opäť aktivuje, čo môže byť v niektorých prípadoch smrteľné. Lekár bude pred začatím liečby pacientov pozorne sledovať na prejavy tejto infekcie.

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, **povedzte o tom svojmu lekárovi skôr, ako užijete Imatinib Accord.**

Ihneď povedzte svojmu lekárovi, ak sa vám počas liečby liekom Imatinib Accord veľmi rýchlo zvýši telesná hmotnosť. Imatinib Accord môže spôsobiť, že telo zadržiava vodu (závažné zadržiavanie tekutiny).

Počas užívania lieku Imatinib Accord si lekár bude pravidelne overovať, či liek účinkuje. Pravidelne vám budú kontrolovať aj krv a telesnú hmotnosť.

Deti a dospievajúci

Liekom Imatinib Accord sa lieči aj CML u detí. Nie sú žiadne skúsenosti s použitím u detí s CML mladších ako 2-ročných. Skúsenosti s použitím u detí s Ph-pozitívnou ALL sú obmedzené a skúsenosti s použitím u detí s MDS/MPD, DFSP a HES/CEL sú veľmi obmedzené.

Niektoré deti a dospievajúci užívajúci Imatinib Accord môžu rásť pomalšie, ako je normálne. Lekár bude kontrolovať ich rast počas pravidelných návštev.

Iné lieky a Imatinib Accord

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis (napr. paracetamol) a liekov z liečivých rastlín (napr. ľubovník bodkovaný), povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Určité lieky môžu ovplyvniť účinok lieku Imatinib Accord, keď sa užívajú súčasne. Môžu zvýšiť alebo znížiť účinok lieku Imatinib Accord, čo má za následok buď zvýšenie vedľajších účinkov, alebo zníženie účinnosti lieku Imatinib Accord. Imatinib Accord môže rovnako ovplyvniť niektoré iné lieky.

Ak užívate lieky, ktoré bránia vzniku krvných zrazenín, povedzte o tom svojmu lekárovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom predtým, než začnete užívať tento liek.
- Imatinib Accord sa neodporúča užívať počas tehotenstva, ak to nie jednoznačne potrebné, pretože to môže poškodiť vaše dieťa. Lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách užívania lieku Imatinib Accord v tehotenstve.
- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú počas liečby používať účinnú antikoncepciu.
- Počas liečby liekom Imatinib Accord nedojčíte.
- Pacientom, ktorých znepokojuje ich plodnosť počas užívania lieku Imatinib Accord, sa odporúča, aby sa poradili so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Počas užívania tohto lieku môžete pocítiť závraty alebo ospalosť alebo mať neostré videnie. Ak sa to stane, nevedzte vozidlo a nepoužívajte žiadne nástroje alebo neobsluhujte stroje, kým sa nebudete opäť cítiť dobre.

3. Ako užívať Imatinib Accord

Váš lekár vám predpísal Imatinib Accord, pretože trpíte závažným ochorením. Imatinib Accord vám môže pomôcť bojovať proti tomuto ochoreniu.

Vždy však užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Je dôležité, aby ste to robili tak dlho, ako vám lekár alebo lekárnik povie. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnik.

Neprestaňte užívať Imatinib Accord, kým vám to neodporúči váš lekár. Ak tento liek už nemôžete užívať tak, ako vám to predpísal lekár, alebo máte pocit, že ho už nepotrebuje, ihneď sa spojte so svojim lekárom.

Koľko lieku Imatinib Accord užiť

Použitie u dospelých

Lekár vám presne povie, koľko tabliet lieku Imatinib Accord máte užiť.

- **Pri liečbe CML:**

V závislosti od vášho stavu je zvyčajná začiatková dávka buď 400 mg, alebo 600 mg:

- **400 mg** sa užíva ako 4 tablety v dávke 100 mg alebo 1 tableta v dávke 400 mg **raz** denne.
- **600 mg** sa užíva ako 6 tabliet v dávke 100 mg alebo 1 tableta v dávke 400 mg plus 2 tablety v dávke 100 mg **raz** denne.

Pri CML vám lekár môže predpísať vyššiu alebo nižšiu dávku v závislosti od vašej odpovede na liečbu. Ak je vaša denná dávka 800 mg (8 tabliet v dávke 100 mg alebo 2 tablety v dávke 400 mg), užívajte 4 tablety v dávke 100 mg alebo 1 tabletu v dávke 400 mg ráno a 4 tablety v dávke 100 mg alebo 1 tabletu v dávke 400 mg večer.

- **Pri liečbe Ph-pozitívnej ALL:**

Začiatková dávka je 600 mg a užíva sa ako 6 tabliet v dávke 100 mg alebo 1 tableta v dávke 400 mg plus 2 tablety v dávke 100 mg **raz** denne.

- **Pri liečbe MDS/MPD:**

Začiatková dávka je 400 mg a užíva sa ako 4 tablety v dávke 100 mg alebo 1 tableta v dávke 400 mg **raz** denne.

- **Pri liečbe HES/CEL:**

Začiatková dávka je 100 mg a užíva sa ako 1 tableta v dávke 100 mg **raz** denne. Váš lekár môže

rozhodnúť o zvýšení dávky na 400 mg, ktoré sa užívajú ako 4 tablety v dávke 100 mg alebo 1 tableta v dávke 400 mg **raz** denne, v závislosti od vašej odpovede na liečbu.

- **Pri liečbe DFSP:**

Dávka je 800 mg denne, ktoré sa užívajú ako 4 tablety v dávke 100 mg alebo 1 tableta v dávke 400 mg ráno a 4 tablety v dávke 100 mg alebo 1 tableta v dávke 400 mg večer.

Použitie u detí a dospievajúcich

Lekár vám povie, koľko tabliet lieku Imatinib Accord máte podať vášmu dieťaťu. Množstvo podávaného lieku Imatinib Accord závisí od ochorenia vášho dieťaťa, jeho telesnej hmotnosti a výšky. Celková denná dávka u detí nesmie prekročiť 800 mg pri CML a 600 mg pri Ph-pozitívnej ALL. Liek možno podávať vášmu dieťaťu denne buď v jednej dávke, alebo dennú dávku možno rozdeliť na dve podania (polovica ráno a polovica večer).

Kedy a ako užívať Imatinib Accord

- **Imatinib Accord užívajte pri jedle.** Pomôže vás to ochrániť pred žalúdočnými ťažkosťami počas užívania lieku Imatinib Accord.

- **Tablety prehltajte celé a zapíjajte ich veľkým pohárom vody.**

Ak tablety nemôžete prehltáť, môžete ich rozpustiť v pohári obvyčajnej vody alebo jablkovej šťavy:

- Použite približne 50 ml na každú 100mg tabletu.
- Miešajte tekutinu lyžičkou až do úplného rozpustenia tabliet.
- Keď sa tableta rozpustí, ihneď vypite všetko, čo je v pohári. Stopy rozpustených tabliet môžu ostať v pohári.

Ako dlho užívať Imatinib Accord

Pokračujte v užívaní lieku Imatinib Accord každý deň tak dlho, ako vám to povie váš lekár.

Ak užijete viac lieku Imatinib Accord, ako máte

Ak ste omylom užili príliš veľa tabliet, **okamžite** o tom povedzte lekárovi. Možno budete potrebovať lekárske ošetrenie. Vezmite si so sebou balenie lieku.

Ak zabudnete užiť Imatinib Accord

- Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, keď si spomeniete. Ak je ale už takmer čas na ďalšiu dávku, vynechajte dávku, na ktorú ste zabudli.
- Potom pokračujte vo svojom normálnom rozvrhu užívania.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Zvyčajne bývajú slabé až stredne silné.

Niektoré vedľajšie účinky môžu byť závažné. Ak sa u vás vyskytne niektorý z nasledujúcich účinkov, okamžite o tom povedzte svojmu lekárovi:

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb) **alebo časté** (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb):

- Náhle zvýšenie telesnej hmotnosti. Imatinib Accord môže spôsobiť, že vaše telo zadržiava vodu (závažné zadržiavanie tekutiny).
- Príznaky infekcie, ako je horúčka, zimnica, bolesť hrdla alebo vredy v ústach. Imatinib Accord môže znížiť počet bielych krviniek, takže infekcie môžete dostávať ľahšie.
- Neočakávané krvácanie alebo vznik krvných podliatin (bez toho, aby ste sa zranili).

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 osôb) **alebo zriedkavé** (môžu postihnúť až 1 z 1000 osôb):

- Bolesť na hrudi, nepravidelný srdcový rytmus (prejavy problémov so srdcom).
- Kašeľ, ťažkosti s dýchaním alebo bolestivé dýchanie (prejavy problémov s pľúcami).
- Závraty alebo mdloby (prejavy nízkeho tlaku krvi).
- Nutkanie na vracanie (nauzea) so stratou chuti do jedenia, tmavý moč, zožltnutie kože alebo očí (prejavy problémov s pečňou).
- Vyrážky, sčervenenie kože s pľuzgiermi na perách, očiach, koži alebo v ústach, šúpanie kože, horúčka, vypuklé červené alebo purpurové miesta na koži, svrbenie, pocit pálenia, pľuzgierovité vyrážky (prejavy problémov s kožou).
- Silná bolesť brucha, krv pri vracaní, v stolici alebo v moči, čierna stolica (prejavy problémov s tráviacou sústavou).
- Závažné zníženie tvorby moču, pocit smädu (prejavy problémov s obličkami).
- Nutkanie na vracanie s hnačkou a vracaním, bolesť brucha alebo horúčka (prejavy problémov s črevami).
- Silná bolesť hlavy, slabosť alebo ochrnutie končatín alebo tváre, ťažkosti pri hovorení, náhla strata vedomia (prejavy problémov s nervovou sústavou, napr. krvácania alebo opuchu v lebke/mozgu).
- Bledosť kože, pocit únavy a dýchavičnosť a tmavý moč (prejavy nízkeho počtu červených krviniek).
- Bolesť očí alebo zhoršenie zraku, krvácanie v očiach.
- Bolesť bedrových kĺbov alebo ťažkosti pri chodení.
- Necitlivé alebo studené prsty na nohách a rukách (prejavy Raynaudovho syndrómu).
- Náhlly opuch a sčervenenie kože (prejavy infekcie kože nazývanej celulitída).
- Nedoslýchavosť.
- Svalová slabosť a svalové kŕče s poruchou srdcového rytmu (prejavy zmien množstva draslíka v krvi).
- Podliatiny.
- Bolesť žalúdka s nutkaním na vracanie (nauzea).
- Svalové kŕče s horúčkou, červenohnedý moč, svalová bolesť alebo slabosť (prejav problémov so svalmi).
- Bolesť v panve, niekedy s nutkaním na vracanie a vracaním, s neočakávaným krvácaním z pošvy, závraty alebo mdloby následkom nízkeho krvného tlaku (prejavy problémov s vaječníkmi alebo maternicou).
- Nutkanie na vracanie, dýchavičnosť, nepravidelný tep srdca, zakalený moč, únava a/alebo nepríjemné pocity v kĺboch spojené s abnormálnymi výsledkami laboratórných testov (napr. vysoká hladina draslíka, kyseliny močovej a vápnika a nízka hladina fosforu v krvi).

Neznáme (z dostupných údajov):

- Rozsiahly a vážny výsev, pocit nevoľnosti, horúčka, vysoká hladina určitého typu bielych krviniek alebo zožltnutie kože a očných bielok (príznaky žltacky) spojený s s dýchavičnosťou, bolesťou/ťaživým pocitom na hrudi, výrazný pokles tvorby moču a pocit smädu atď. (príznaky alergickej reakcie spojenej s liečbou).
- Chronické zlyhanie obličiek.
- Rekurencia (opätovný výskyt, reaktivácia - opätovná aktivácia) infekcie zapríčinennej vírusom hepatitídy B, keď ste mali hepatitídu B v minulosti (infekciu pečene).

Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto účinkov, **ihneď o tom povedzte svojmu lekárovi.**

K ďalším vedľajším účinkom môžu patriť:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb):

- Bolesť hlavy alebo pocit únavy.
- Nutkanie na vracanie (nauzea), vracanie, hnačka alebo tráviace ťažkosti.
- Kožné vyrážky.
- Svalové kŕče alebo bolesť kĺbov, svalov alebo kostí.
- Opuchy, napr. okolo členkov, alebo opuchnuté oči.

- Zvýšenie telesnej hmotnosti.

Ak vám niektorý z týchto účinkov spôsobuje závažné ťažkosti, **povedzte o tom svojmu lekárovi.**

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť až 1 z 10 osôb):

- Strata chuti do jedenia, zníženie telesnej hmotnosti alebo porucha vnímania chuti.
- Závraty alebo pocit slabosti.
- Nespavosť.
- Výtok z oka so svrbením, sčervenením a opuchom (zápal očných spojoviek), slzenie alebo neostré videnie.
- Krvácanie z nosa.
- Bolesť alebo nadúvanie brucha, plynatosť, pálenie záhy alebo zápcha.
- Svrbenie.
- Neobvyklé vypadávanie alebo rednutie vlasov.
- Znížená citlivosť na rukách alebo nohách.
- Vredy v ústach.
- Bolesť a opuch kĺbov.
- Suchosť v ústach, suchosť kože alebo suchosť očí.
- Znížená alebo zvýšená citlivosť kože.
- Návaly tepla, zimnica alebo nočné potenie.

Ak vám niektorý z týchto účinkov spôsobuje závažné ťažkosti, **povedzte o tom svojmu lekárovi.**

Neznáme (z dostupných údajov):

- Sčervenenie a/alebo opuch dlaní a chodidiel, ktoré môže sprevádzať mravčenie a páľčivá bolesť.
- Spomalenie rastu u detí a dospievajúcich.

Ak vám niektorý z týchto účinkov spôsobuje závažné ťažkosti, **povedzte o tom svojmu lekárovi.**

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Imatinib Accord

- Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli.
- PVC/PVdC/hliníkové blistre
Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.
- Hliníkové blistre

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

- Nepoužite balenie, ktoré je poškodené alebo nesie stopy nedovoleného zaobchádzania.
- Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Imatinib Accord obsahuje

- Liečivo je imatinibiummesilát. Každá filmom obalená tableta lieku Imatinib Accord obsahuje 100 mg imatinibu (ako mesilátu). Každá filmom obalená tableta lieku Imatinib Accord obsahuje 400 mg imatinibu (ako mesilátu).
- Ďalšie zložky sú mikrokryštalická celulóza, krosповidón, hypromelóza 6 cps (E464), magnéziumstearát a koloidný oxid kremičitý bezvodý. Obal tablety je z hypromelózy 6 cps (E464), mastenca (E553b), polyetylénglykolu, žltého oxidu železitého (E172) a červeného oxidu železitého (E172).

Ako vyzerá Imatinib Accord a obsah balenia

Imatinib Accord 100 mg filmom obalené tablety sú oranžovožlté, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety, na jednej strane s deliacou ryhou s vyrazeným „IM“ na jednej strane ryhy a „T1“ na druhej strane ryhy a bez označenia na druhej strane.

Imatinib Accord 400 mg filmom obalené tablety sú oranžovožlté, okrúhle, bikonvexné filmom obalené tablety, na jednej strane s deliacou ryhou s vyrazeným „IM“ na jednej strane ryhy a „T2“ na druhej strane ryhy a bez označenia na druhej strane.

Imatinib Accord 100 mg filmom obalené tablety sa dodávajú v baleniach obsahujúcich 20, 60, 120 alebo 180 tabliet, hoci nie všetky veľkosti balenia musia byť dostupné vo vašej zemi.

Ďalej sú Imatinib Accord 100 mg tablety dostupné v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami v baleniach (PVC/PVdC/Al) s 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 alebo 180x1 filmom obalenými tabletami.

Imatinib Accord 400 mg filmom obalené tablety sa dodávajú v baleniach obsahujúcich 10, 30 alebo 90 tabliet, hoci nie všetky veľkosti balenia musia byť „uvedené na trh“.

Ďalej sú Imatinib Accord 400 mg tablety dostupné v perforovaných blistroch s jednotlivými dávkami v baleniach (PVC/PVdC/Al) s 30x1, 60x1 alebo 90x1 filmom obalenými tabletami.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF
Veľká Británia

Výrobca

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF
Veľká Británia

alebo

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

Táto písomná informácia pre používateľa bola aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>