PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Glivec 100 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje imatinibum 100 mg (jako imatinibi mesilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Bílý až žlutý prášek v oranžových až šedooranžových neprůhledných tobolkách označených „NVR SI“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Glivec je indikován k léčbě
- dospělých a pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom (bcr-abl) pozitivní (Ph+) chronickou myeloidní leukemií (CML), u kterých není transplantace kostní dřeně považována za léčbu první volby.
- dospělých a pediatrických pacientů s Ph+ CML v chronické fázi onemocnění, u kterých selhala léčba interferonem-alfa, nebo kteří jsou v akcelerované fázi onemocnění nebo v blastické krizi.
- dospělých a pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom pozitivní akutní lymfatickou leukemií (Ph+ ALL) doplněnou chemoterapií.
- dospělých pacientů s recidivující nebo refrakterní Ph+ ALL jako monoterapie.
- dospělých pacientů s myelodysplastickým/myeloproliferativním onemocněním (MDS/MPD) spojeným s přeskupením genu receptoru pro růstový faktor trombocytů (PDGFR).
- dospělých pacientů s pokročilým hypereozinofilním syndromem (HES) a/nebo chronickou eozinofilní leukemií (CEL) s přeskupením FIP1L1-PDGFRα.

Účinek Glivecu na výsledek transplantace kostní dřeně nebyl stanoven.

Glivec je indikován
- k léčbě dospělých pacientů s Kit (CD 117) pozitivními inoperabilními a/nebo metastatickými maligními stromálními nádory zažívacího traktu (GIST).
- k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s významným rizikem recidivy po resekci Kit (CD117)-pozitivního GIST nádoru. Pacienti s nízkým nebo velmi nízkým rizikem recidivy by neměli adjuvantní léčbu podstoupit.
- k léčbě dospělých pacientů s inoperabilním dermatofibrosarkomem protuberans (DFSP) a dospělých pacientů s rekurentním a/nebo metastatickým DFSP, kteří nejsou způsobilí operace.

U dospělých a pediatrických pacientů je účinnost Glivecu hodnocena podle výskytu celkové hematologické a cytogenetické odpovědi a přežívání bez progrese onemocnění u CML, podle výskytu hematologické a cytogenetické odpovědi u Ph+ ALL, MDS/MPD, podle výskytu hematologické odpovědi u HES/CEL a podle výskytu objektivní odpovědi u dospělých pacientů s inoperabilním a/nebo metastatickým GIST a DFSP a na základě přežití bez návratu onemocnění u adjuvantní léčby GIST. Zkušenosti s Glivecem u pacientů s MDS/MPD spojeným s přeskupením genu receptoru PDGFR jsou velmi omezené (viz bod 5.1). Kromě nově diagnostikované chronické fáze CML nejsou k dispozici žádné kontrolované studie, které by prokázaly klinický přínos nebo prodloužené přežití u těchto uvedených onemocnění.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Předepsaná dávka má být podávána perorálně s jídlem a zapíjena velkou sklenicí vody, aby se minimalizovalo riziko gastrointestinálního podráždění. Dávky 400 mg nebo 600 mg mají být podávány jednou denně, zatímco dávka 800 mg má být podávána rozděleně na 400 mg dvakrát denně, ráno a večer. Pro pacienty (děti), kteří nemohou polykat celé tobolky, je možné naředit celý obsah tobolky ve sklenici neperlivé vody nebo v jablečném džusu. Protože ve studiích na zvířatech byla prokázána reprodukční toxicita a možné riziko pro lidský plod není známé, je nutné ženám ve fertilním věku doporučit při otevírání tobolek zvýšenou opatrnost, tak aby nedošlo k inhalaci prášku nebo ke kontaktu prášku s kůží a očima (viz bod 4.6). Po manipulaci s otevřenou tobolkou je nutné si okamžitě umýt ruce.

Dávkování u CML u dospělých pacientů

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

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

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

Trvání léčby: V klinických studiích pokračovala léčba Glivecem do progrese onemocnění. Vliv zastavení léčby po dosažení kompletní cytogenetické odpovědi nebyl hodnocen.

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

Dávkování u CML u dětí

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

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

Dávkování u Ph+ ALL u dospělých pacientů

U dospělých pacientů s Ph+ ALL je doporučená dávka Glivecu 600 mg/den. Hematologové se specializací na léčbu tohoto onemocnění mají terapii sledovat během všech fází péče.

Léčebný režim: Podle dosavadních údajů byla prokázána účinnost a bezpečnost Glivecu u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou Ph+ ALL, pokud se podával v dávce 600 mg/den v kombinaci s chemoterapií v indukční fázi, v konsolidační a udržovací fázi po chemoterapii (viz bod 5.1). Délka léčby Glivecem se může lišit s vybraným léčebným programem, ale obecně delší expozice Glivecu přináší lepší výsledky.

Pro dospělé pacienty s recidivující nebo refrakterní Ph+ ALL je monoterapie Glivecem při dávce 600 mg/den bezpečná, účinná a lze ji podávat do progrese onemocnění.

Dávkování u Ph+ ALL u dětí

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

Dávkování u MDS/MPD

U dospělých pacientů s MDS/MPD je doporučená dávka Glivecu 400 mg/den.

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

Dávkování u HES/CEL

U dospělých pacientů s HES/CEL je doporučená dávka Glivecu 100 mg/den.

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

Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud je pro pacienta přínosná.

Dávkování u GIST

U dospělých pacientů s inoperabilním a/nebo metastatickým maligním GIST je doporučená dávka Glivecu 400 mg/den.

Existuje pouze omezené množství údajů o účinku zvýšení dávky ze 400 mg na 600 mg nebo 800 mg u pacientů s progresí při užívání nižší dávky (viz bod 5.1).

Trvání léčby: v klinických studiích pokračovala léčba pacientů s GIST do progrese onemocnění. V době analýzy byl medián trvání léčby 7 měsíců (7 dní až 13 měsíců). Efekt zastavení léčby po dosažení odpovědi nebyl studován.

Doporučená dávka Glivecu k adjuvantní léčbě dospělých pacientů po resekci GIST je 400 mg/den. Optimální délka trvání léčby dosud není stanovena. Délka léčby v klinických studiích, které byly podkladem pro tuto indikaci, byla 36 měsíců (viz bod 5.1).

Dávkování u DFSP

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

Úprava dávkování kvůli nežádoucím účinkům

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

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

Hematologické nežádoucí účinky
Při závažné neutropenii nebo trombocytopenii se doporučuje snížení dávky nebo přerušení léčby tak, jak je uvedeno v následující tabulce.

Úprava dávkování při neutropenii nebo trombocytopenii:

HES/CEL (zahajovací dávka 100 mg)	ANC < 1,0 x 10^9/l a/nebo trombocyty < 50 x 10^9/l	1. Přerušte podávání Glivecu, dokud není ANC ≥ 1,5 x 10^9/l a trombocyty ≥ 75 x 10^9/l. 2. Obnovte léčbu Glivecem na úroveň předchozí dávky (tj. před závažnými nežádoucími účinky).
Chronická fáze CML, MDS/MPD a GIST (zahajovací dávka 400 mg) HES/CEL (v dávce 400 mg)	ANC < 1,0 x 10^9/l a/nebo trombocyty < 50 x 10^9/l	1. Přerušte podávání Glivecu, dokud není ANC ≥ 1,5 x 10^9/l a trombocyty ≥ 75 x 10^9/l. 2. Obnovte léčbu Glivecem na úroveň předchozí dávky (tj. před závažnými nežádoucími účinky). 3. V případě opakování ANC < 1,0 x 10^9/l a/nebo trombocytů k < 50 x 10^9/l, opakujte bod 1 a léčbu Glivecem obnovte sníženou dávkou 300 mg.

Chronická fáze CML u dětí (dávka 340 mg/m^2)	ANC < 1,0 x 10^9/l a/nebo trombocyty < 50 x 10^9/l	1. Přerušte podávání Glivecu, dokud není ANC ≥ 1,5 x 10^9/l a trombocyty ≥ 75 x 10^9/l. 2. Obnovte léčbu Glivecem na úroveň předchozí dávky (tj. před závažnými nežádoucími účinky). 3. V případě opakování ANC < 1,0 x10^9/l a/nebo trombocytů < 50 x10^9/l, opakujte bod 1 a léčbu Glivecem obnovte sníženou dávkou 260 mg/m^2.
Akcelerovaná fáze CML a blastická krize a Ph+ ALL (počáteční dávka 600 mg)	[a]ANC < 0,5 x 10^9/l a/nebo trombocyty < 10 x 10^9/l	1. Zjistěte, zda cytopenie souvisí s leukemií (aspirací kostní dřeně nebo biopsií). 2. Pokud cytopenie nesouvisí s leukemií, snižte dávku Glivecu na 400 mg. 3. Pokud cytopenie přetrvává po 2 týdny, snižte dále dávku na 300 mg. 4. Pokud cytopenie přetrvává po 4 týdny a stále nesouvisí s leukemií, přerušte podávání Glivecu dokud není ANC ≥ 1 x 10^9/l a trombocyty ≥ 20 x 10^9/l, potom obnovte léčbu dávkou 300 mg.
Akcelerovaná fáze CML a blastická krize u dětí (počáteční dávka 340 mg/m^2)	[a]ANC < 0,5 x 10^9/l a/nebo trombocyty < 10 x 10^9/l	1. Zjistěte, zda cytopenie souvisí s leukemií (aspirací kostní dřeně nebo biopsií). 2. Pokud cytopenie nesouvisí s leukemií, snižte dávku Glivecu na 260 mg/m^2. 3. Pokud cytopenie přetrvává po 2 týdny, snižte dále dávku na 200 mg/m^2. 4. Pokud cytopenie přetrvává po 4 týdny a stále nesouvisí s leukemií, přerušte podávání Glivecu, dokud není ANC ≥ 1 x 10^9/l a trombocyty ≥ 20 x 10^9/l, potom obnovte léčbu dávkou 200 mg/m^2.
DFSP (při dávce 800 mg)	ANC < 1,0 x 10^9/l a/nebo trombocyty < 50 x 10^9/l	1. Přerušte podávání Glivecu, dokud není ANC ≥ 1,5 x 10^9/l a trombocyty ≥ 75 x 10^9/l. 2. Obnovte léčbu Glivecem v dávce 600 mg. 3. V případě opakování ANC < 1,0 x 10^9/l a/nebo trombocytů k < 50 x 10^9/l, opakujte krok 1 a léčbu Glivecem obnovte se sníženou dávkou 400 mg.
ANC = absolutní počet neutrofilů [a] výskyt alespoň po 1 měsíci léčby		

Zvláštní populace

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

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

Porucha funkce jater
Imatinib je metabolizován především játry. Pacientům s lehkou, středně těžkou nebo těžkou dysfunkcí jater má být podávána minimální doporučená dávka 400 mg denně. Dávka může být snížena, pokud není tolerována (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Klasifikace dysfunkce jater:

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

ULN = horní hranice normy
AST = aspartátaminotransferáza

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

Hypotyreóza

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

Hepatotoxicita

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

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

Retence tekutin

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

Pacienti se srdečním onemocněním

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

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

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

Gastrointestinální krvácení

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

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

Syndrom nádorového rozpadu

Před zahájením léčby přípravkem Glivec je doporučená úprava klinicky významné dehydratace a léčba vysokých hladin kyseliny močové z důvodu možného výskytu syndromu nádorového rozpadu (TLS) (viz bod 4.8).

Reaktivace hepatitidy B

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

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

Fototoxicita

Z důvodu možného rizika fototoxicity spojeného s léčbou imatinibem je třeba se vyhnout nebo minimalizovat přímou expozici slunečnímu záření. Pacienti mají být o tomto riziku poučeni a mají používat ochranný oděv a opalovací krém s vysokým ochranným faktorem proti slunečnímu záření (OF).

Trombotická mikroangiopatie

Inhibitory tyrosinkinázy BCR-ABL, včetně případů souvisejících s užíváním přípravku Glivec, jsou spojovány s výskytem trombotické mikroangiopatie (TMA) (viz bod 4.8). Pokud se u pacienta, který užívá přípravek Glivec, vyskytnou laboratorní nebo klinické nálezy spojené s TMA, má se léčba přerušit a mají se důkladně vyhodnotit příznaky TMA včetně aktivity ADAMTS13 a stanovení anti-ADAMTS13 protilátek. Pokud je protilátka proti ADAMTS13 zvýšená ve spojení s nízkou aktivitou ADAMTS13, léčba přípravkem Glivec nemá být obnovena.

Laboratorní testy

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

U pacientů užívajících Glivec mají být pravidelně monitorovány jaterní funkce (transaminázy, bilirubin, alkalická fosfatáza).

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

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

Pediatrická populace

U dětí a jedinců v prepubertálním věku (preadolescentů) užívajících imatinib byly hlášené případy retardace růstu. V observační studii provedené u pediatrických pacientů s CML byl ve dvou malých podskupinách bez ohledu na stupeň pubertálního vývoje a pohlaví po 12 a 24 měsících léčby hlášen statisticky významný pokles (ale s nejistým klinickým významem) skóre směrodatné odchylky střední výšky. Podobné výsledky byly pozorovány v observační studii u pediatrických pacientů s ALL. Doporučuje sepečlivé sledování růstu dětí léčených imatinibem (viz bod 4.8).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé látky, které mohou **zvyšovat** koncentraci imatinibu v plazmě

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

Léčivé látky, které mohou **snižovat** koncentraci imatinibu v plazmě

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

Léčivé látky, jejichž koncentrace v plazmě by mohla být ovlivněna Glivecem

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

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

In vitro Glivec inhibuje aktivitu izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450 v koncentraci podobné té, která ovlivňuje aktivitu CYP3A4. Imatinib v dávce 400 mg dvakrát denně působil inhibičně na metabolismus metoprololu zprostředkovaný CYP2D6; došlo ke zvýšení C_{max} a AUC metoprololu o přibližně 23 % (90% CI [1,16-1,30]). Zdá se, že při souběžném podávání imatinibu se substráty CYP2D6 není nutno upravovat dávkování, doporučuje se však věnovat zvýšenou pozornost substrátům CYP2D6 s úzkým terapeutickým oknem, jako je např. metoprolol. U pacientů léčených metoprololem je nutno zvážit klinické monitorování.

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

Obezřetnost proto má být uplatněna při souběžném užívání vyšších dávek Glivecu a paracetamolu.

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno, aby používaly účinnou antikoncepci během léčby a po dobu nejméně 15 dnů po ukončení léčby přípravkem Glivec.

Těhotenství

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

Kojení

O vylučování imatinibu do mateřského mléka jsou jen omezené informace. Studie u dvou kojících žen ukázaly, že jak imatinib, tak jeho aktivní metabolit může být vylučován do mateřského mléka. Koeficient mléko/plazma imatinibu a jeho metabolitu hodnocený u jedné pacientky byl stanoven 0,5 pro imatinib a 0,9 pro jeho metabolit, což nasvědčuje zvýšenému vylučování metabolitu do mléka. Zvážíme-li kombinovanou koncentraci imatinibu a jeho metabolitu a maximální denní příjem mléka kojenci, byla by očekávaná celková expozice nízká (přibližně 10 % terapeutické dávky). Nicméně jelikož účinky expozice nízké dávce imatinibu u kojenců nejsou známé, nemají ženy kojit během léčby a po dobu nejméně 15 dnů po ukončení léčby přípravkem Glivec.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

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

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

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

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

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

Nežádoucí účinky

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

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

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

Tabulka 1 Přehled nežádoucích účinků v tabulce

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

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté:	Dušnost, krvácení z nosu, kašel
Méně časté:	Pleurální výpotek[5], laryngofaryngeální bolest, faryngitida
Vzácné:	Pleurální bolest, plicní fibróza, plicní hypertenze, krvácení do plic
Není známo:	Akutní respirační selhání[11]*, intersticiální plicní onemocnění*
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté:	Nauzea, průjem, zvracení, dyspepsie, bolest břicha[6]
Časté:	Flatulence, abdominální distenze, gastroezofageální reflux, zácpa, sucho v ústech, gastritida
Méně časté:	Stomatitida, ulcerace v ústech, gastrointestinální krvácení[7], eruktace, meléna, ezofagitida, ascites, žaludeční ulcerace, hematemeza, cheilitida, dysfagie, pankreatitida
Vzácné:	Kolitida, ileus, zánětlivé střevní onemocnění
Není známo:	Ileus/střevní obstrukce*, gastrointestinální perforace*, divertikulitida*, gastrická antrální vaskulární ektázie (GAVE)*
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté:	Zvýšení jaterních enzymů
Méně časté:	Hyperbilirubinemie, hepatitida, žloutenka
Vzácné:	Jaterní selhání[8], jaterní nekróza
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté:	Periorbitální edém, dermatitida/ekzém/vyrážka
Časté:	Pruritus, otok obličeje, suchá kůže, erytém, alopecie, noční pocení, fotosenzitivní reakce
Méně časté:	Pustulózní vyrážka, kontuze, zvýšené pocení, urtikarie, ekchymóza, zvýšená tendence k tvorbě podlitin, hypotrichóza, hypopigmentace kůže, exfoliativní dermatitida, lámání nehtů, folikulitida, petechie, lupénka, purpura, hyperpigmentace kůže, výsev puchýřů, panikulitida[12]
Vzácné:	Akutní febrilní neutrofilní dermatóza (Sweetův syndrom), ztráta barvy nehtů, angioneurotický edém, vezikulární vyrážka, multiformní erytém, leukocytoklastická vaskulitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), pemphigus*
Není známo:	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie*, lichenoidní keratóza*, lichen planus*, toxická epidermální nekrolýza*, poléková vyrážka s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)*, pseudoporfyrie*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté:	Svalové křeče a záchvaty křečí, muskuloskeletální bolest včetně myalgie[9], artralgie, bolest kostí[10]
Časté:	Otoky kloubů
Méně časté:	Kloubní a svalová ztuhlost, osteonekróza*
Vzácné:	Svalová slabost, artritida, rabdomyolýza/myopatie
Není známo:	Retardace růstu u dětí*
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté:	Bolest ledvin, hematurie, akutní selhání ledvin, zvýšená frekvence močení
Není známo:	Chronické selhání ledvin
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté:	Gynekomastie, erektilní dysfunkce, menoragie, nepravidelná menstruace, sexuální dysfunkce, bolest bradavek, zvětšení prsů, edém skrota
Vzácné:	Hemoragické žluté tělísko/hemoragické cysty na vaječnících
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	Zadržování tekutin a edémy, únava
Časté:	Slabost, pyrexie, anasarka, zimnice, ztuhlost
Méně časté:	Bolest na hrudi, malátnost

Vyšetření	
Velmi časté:	Zvýšení tělesné hmotnosti
Časté:	Snížení tělesné hmotnosti
Méně časté:	Zvýšení koncentrace kreatininu v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi
Vzácné:	Zvýšení amylázy v krvi

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

1 Pneumonie byla nejčastěji hlášena u pacientů s transformovanou CML a u pacientů s GIST.

2 Bolest hlavy byla nejčastější u pacientů s GIST.

3 Na podkladě hodnocení pacientoroků byly srdeční příhody včetně městnavého srdečního selhání pozorovány častěji u pacientů s transformovanou CML než u pacientů s chronickou CML.

4 Zrudnutí bylo nejčastější u pacientů s GIST a krvácení (hematomy, hemoragie) bylo nejčastější u pacientů s GIST a s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC).

5 Pleurální výpotek byl častěji hlášen u pacientů s GIST a u pacientů s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC) než u pacientů s chronickou CML.

6+7 Bolesti břicha a gastrointestinální krvácení byly nejčastěji pozorovány u pacientů s GIST.

8 Bylo hlášeno několik fatálních případů jaterního selhání a jaterních nekróz.

9 Po uvedení na trh byla hlášena muskuloskeletální bolest a to během nebo po ukončení léčby imatinibem.

10 Muskuloskeletární bolesti a související příhody byly častěji pozorovány u pacientů s CML než u pacientů s GIST.

11 Fatální případy byly hlášeny u pacientů s pokročilým onemocněním, závažnými infekcemi, závažnou neutropenií a jinými závažnými konkomitantními stavy.

12 Včetně erythema nodosum.

Změny hodnot laboratorních vyšetření

Hematologie

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

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

Dospělá populace

1200 až 1600 mg (délka trvání 1 až 10 dní): Nauzea, zvracení, průjem, vyrážka, erytém, edém, otoky, únava, svalové křeče, trombocytopenie, pancytopenie, bolest břicha, bolest hlavy, snížená chuť k jídlu.
1800 až 3200 mg (dosáhlo až 3200 mg denně po dobu 6 dnů): Slabost, myalgie, zvýšená hodnota kreatinfosfokinázy, zvýšená hodnota bilirubinu, gastrointestinální bolest.
6400 mg (jednotlivá dávka): V literatuře hlášený případ jednoho pacienta, u kterého se objevila nauzea, zvracení, bolest břicha, pyrexie, otok obličeje, snížený počet neutrofilů, zvýšení hodnot transamináz.
8 až 10 g (jednotlivá dávka): Bylo hlášené zvracení a gastrointestinální bolest.

Pediatrická populace

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, tyrosinkinázové inhibitory BCR-ABL, ATC kód: L01EA01

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

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

Imatinib je také inhibitor receptorových tyrosinkináz pro růstový faktor destiček - platelet-derived growth factor (PDGF), PDGF-R, růstový faktor kmenových buněk - stem cell factor (SCF), c-Kit, a inhibuje buněčné pochody zprostředkované PDGF a SCF. *In vitro*, imatinib inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu v gastrointestinálních stromálních nádorových buňkách (GIST), které mají schopnost aktivovat *kit* mutaci. Konstitutivní aktivace receptorů pro PDGF či Abl proteinu tyrosinkinázy jako následek spojení rozdílných partnerských proteinů či konstitutivní produkce PDGF zřejmě hrají roli v patogenezi MDS/MPD, HES/CEL a DFSP. Imatinib inhibuje signalizaci a proliferaci buněk ovlivňovaných porušenou regulací aktivity PDGFR a Abl kinázy.

Klinické studie u chronické myeloidní leukemie

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

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

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

Chronická fáze, nově diagnostikovaná

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

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

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

(Nejlepší míra odpovědi)	**Glivec** n=553	**IFN+Ara-C** n=553
Hematologická odpověď		
Míra CHR n (%)	534 (96,6 %)*	313 (56,6 %)*
[95% CI]	[94,7 %, 97,9 %]	[52,4 %, 60,8 %]
Cytogenetická odpověď		
Velká odpověď n (%)	490 (88,6 %)*	129 (23,3 %)*
[95% CI]	[85,7 %, 91,1 %]	[19,9 %, 27,1 %]
Kompletní CyR n (%)	456 (82,5 %)*	64 (11,6 %)*
Parciální CyR n (%)	34 (6,1 %)	65 (11,8 %)
Molekulární odpověď'**		
Velká odpověď ve 12. měsíci (%)	153/305=50,2 %	8/83=9,6 %
Velká odpověď ve 24. měsíci (%)	73/104=70,2 %	3/12=25 %
Velká odpověď v 84. měsíci (%)	102/116=87,9 %	3/4=75 %

* p<0,001, Fischerův test významnosti

** procenta molekulární odpovědi jsou založená na dostupných vzorcích

Kritéria hematologické odpovědi (všechny odpovědi byly potvrzeny po ≥ 4 týdnech): Leukocyty < 10 x 10^9/l, trombocyty < 450 x 10^9/l, myelocyty+metamyelocyty < 5 % v krvi, žádné blasty a promyelocyty v krvi, basofily < 20 %, žádné extramedulární postižení

Kriteria cytogenetické odpovědi: kompletní (0% Ph+ metafáze), parciální (1–35 %), malá (36–65 %) nebo minimální (66–95 %). Velká odpověď (0–35 %) kombinuje obě odpovědi - kompletní a parciální.

Kritéria velké molekulární odpovědi: v periferní krvi ≥ 3-logaritmové snížení množství Bcr-Abl transkriptů (měřeno pomocí testu kvantitativní polymerázové řetězové reakce (PCR) reverzní transkriptázy v reálném čase) proti standardizované výchozí hodnotě.

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

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

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

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

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

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

Chronická fáze, selhání léčby interferonem
532 dospělých pacientů bylo léčeno úvodní dávkou 400 mg. Pacienti byli rozděleni do tří hlavních kategorií: hematologické selhání (29 %), cytogenetické selhání (35 %), nebo intolerance interferonu (36 %). Medián doby, po kterou pacienti užívali předchozí léčbu IFN v dávce ≥ 25 x 10^6 IU/týden, byl 14 měsíců a všichni byli v pozdní chronické fázi, medián doby od diagnózy byl 32 měsíců. Základním parametrem účinnosti ve studii byla míra velké cytogenetické odpovědi (kompletní a parciální odpověď, 0 až 35 % Ph+ metafází v kostní dřeni).

V této studii dosáhlo 65 % pacientů velké cytogenetické odpovědi, která byla kompletní u 53 % (potvrzeno 43 %) pacientů (tabulka 3). Kompletní hematologické odpovědi bylo dosaženo u 95 % pacientů.

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

Základním parametrem účinnosti byl výskyt hematologické odpovědi, udávaný jako buď kompletní hematologická odpověď, žádný průkaz leukemie (tj. vymizení blastů z kostní dřeně a krve, ale bez úplné obnovy periferní krve jako při kompletní odpovědi), nebo návrat do chronické fáze CML. Potvrzené hematologické odpovědi bylo dosaženo u 71,5 % pacientů (tabulka 3). Důležité je, že 27,7 % pacientů dosáhlo také hlavní cytogenetické odpovědi, která byla kompletní u 20,4 % (potvrzena u 16 %) pacientů. U pacientů léčených dávkou 600 mg, byl aktuální odhad mediánu přežití bez progrese 22,9 měsíců a celkového přežití 42,5 měsíce.

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

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

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

Tabulka 3 Odpovědi ve studiích dospělých pacientů s CML

	Studie 0110 37měsíční data Chronická fáze, IFN selhání (n=532)	Studie 0109 40,5měsíční data Akcelerovaná fáze (n=235)	Studie 0102 38měsíční data Myeloidní blastická krize (n=260)
	% pacientů ($CI_{95\%}$)		
Hematologická odpověď[1] Kompletní hematologická odpověď (CHR) Bez průkazu leukemie (NEL) Návrat do chronické fáze (RTC)	95 % (92,3–96,3) 95 % Neaplikovatelné Neaplikovatelné	71 % (65,3–77,2) 42 % 12 % 17 %	31 % (25,2–36,8) 8 % 5 % 18 %
Velká cytogenetická odpověď[2] Kompletní (Potvrzeno[3]) [95% CI] Parciální	65 % (61,2–69,5) 53% (43 %) [38,6–47,2] 12 %	28 % (22,0–33,9) 20 % (16 %) [11,3–21,0] 7 %	15 % (11,2–20,4) 7 % (2 %) [0,6–4,4] 8 %

[1] Kritéria hematologické odpovědi (všechny odpovědi byly potvrzeny za ≥ 4 týdny):

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

NEL stejná kritéria jako pro CHR ale ANC ≥ 1 x 10^9/l a trombocyty ≥ 20 x 10^9/l (0102 a 0109 pouze)

RTC < 15 % blastů v BM a PB, < 30 % blastů+promyelocytů v BM a PB, < 20 % basofilů v PB, žádné jiné extramedulární postižení než ve slezině a játrech (pouze pro 0102 a 0109).

BM = kostní dřeň, PB = periferní krev

[2] Kritéria cytogenetické odpovědi:

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

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

Pediatrická populace

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

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

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

Klinické studie u Ph+ ALL

Nově diagnostikovaná Ph+ ALL
V kontrolované studii (ADE10), ve které byl porovnáván imatinib s indukční chemoterapií u 55 nově diagnostikovaných pacientů ve věku 55 let a starších, imatinib podávaný jako monoterapie navodil významně vyšší výskyt kompletních hematologických odpovědí než chemoterapie (96,3 % vs. 50 %; p=0,0001). Podání imatinibu jako záchranné terapie pacientům, kteří neodpovídali na chemoterapii nebo jejichž odpověď na chemoterapii byla nedostatečná, vedlo u 9 pacientů (81,8 %) z celkového počtu 11 pacientů k dosažení kompletní hematologické odpovědi. Tento klinický účinek byl po 2 týdnech léčby spojen s vyšší redukcí bcr-abl transkriptů u pacientů léčených imatinibem než v rameni s chemoterapií (p=0,02). Po fázi indukce všichni pacienti dostávali imatinib a konsolidační chemoterapii (viz tabulka 4) a po 8 týdnech byly hladiny bcr-abl transkriptů stejné v obou ramenech. Jak se očekávalo na základě designu studie, nebyl pozorován žádný rozdíl v době trvání remise, v přežití bez známek onemocnění nebo celkovém přežití, ačkoliv pacienti s kompletní molekulární odpovědí a trvajícím minimálním reziduálním onemocněním měli lepší výsledek, pokud šlo o dobu trvání remise (p=0,01) a přežití bez známek onemocnění (p=0,02).

Výsledky pozorované ve skupině 211 nově diagnostikovaných pacientů s Ph+ ALL ve čtyřech nekontrolovaných klinických studiích (AAU02, ADE04, AJP01 a AUS01) jsou shodné s výsledky popsanými výše. Podávání imatinibu v kombinaci s indukční chemoterapií (viz tabulka 4) vedlo k dosažení kompletní hematologické odpovědi u 93 % (147 ze 158 hodnotitelných pacientů) a k dosažení velké cytogenetické odpovědi u 90 % (19 z 21 hodnotitelných pacientů). Výskyt kompletní molekulární odpovědi byl 48 % (49 ze 102 hodnotitelných pacientů). Ve dvou studiích (AJP01 a AUS01) přežití bez známek onemocnění (DFS) a celkové přežití (OS) konstantně převyšovaly 1 rok a tyto výsledky byly lepší oproti historickým kontrolám. (DFS p<0,001; OS p<0,0001).

Tabulka 4 Chemoterapeutický režim používaný v kombinaci s imatinibem

Studie ADE10	
Prefáze	DEX 10 mg/m^2 perorálně, den 1-5; CP 200 mg/m^2 i.v., den 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekálně, den 1
Indukce remise	DEX 10 mg/m^2 perorálně, den 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., den 7, 14; IDA 8 mg/m^2 i.v. (0,5 h), den 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m^2 i.v. (1 h) den 1; Ara-C 60 mg/m^2 i.v., den 22-25, 29-32
Konsolidační terapie I, III, V	MTX 500 mg/m^2 i.v. (24 h), den 1, 15; 6-MP 25 mg/m^2 perorálně, den 1-20
Konsolidační terapie II, IV	Ara-C 75 mg/m^2 i.v. (1 h), den 1-5; VM26 60 mg/m^2 i.v. (1 h), den 1-5
Studie AAU02	
Indukční terapie (*de novo* Ph+ ALL)	daunorubicin 30 mg/m^2 i.v., den 1-3, 15-16; VCR 2 mg celková dávka i.v., den 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m^2 i.v., den 1, 8; prednison 60 mg/m^2 perorálně, den 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m^2 perorálně, den 1-28; MTX 15 mg intratekálně, den 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekálně, den 1, 8, 15, 22; methylprednisolon 40 mg intratekálně, den 1, 8, 15, 22
Konsolidace (*de novo* Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m^2/12 h i.v.(3 h), den 1-4; mitoxantron 10 mg/m^2 i.v. den 3-5; MTX 15 mg intratekálně, den 1; methylprednisolon 40 mg intratekálně, den 1

Studie ADE04	
Prefáze	DEX 10 mg/m^2 perorálně, den 1-5; CP 200 mg/m^2 i.v., den 3-5; MTX 15 mg intratekálně, den 1
Indukční terapie I	DEX 10 mg/m^2 perorálně, den 1-5; VCR 2 mg i.v., den 6, 13, 20; daunorubicin 45 mg/m^2 i.v., den 6-7, 13-14
Indukční terapie II	CP 1 g/m^2 i.v. (1 h), den 26, 46; Ara-C 75 mg/m^2 i.v. (1 h), den 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m^2 perorálně, den 26-46
Konsolidační terapie	DEX 10 mg/m^2 perorálně, den 1-5; vindesin 3 mg/m^2 i.v., den 1; MTX 1,5 g/m^2 i.v. (24 h), den 1; etoposid 250 mg/m^2 i.v. (1 h) den 4-5; Ara-C 2x 2 g/m^2 i.v. (3 h, q 12 h), den 5
Studie AJP01	
Indukční terapie	CP 1,2 g/m^2 i.v. (3 h), den 1; daunorubicin 60 mg/m^2 i.v. (1 h), den 1-3; vinkristin 1,3 mg/m^2 i.v., den 1, 8, 15, 21; prednisolon 60 mg/m^2/den perorálně
Konsolidační terapie	Alternativní chemoterapeutický postup: vysoká dávka chemoterapie s MTX 1 g/m^2 i.v. (24 h), den 1, a Ara-C 2 g/m^2 i.v. (q 12 h), den 2-3, po 4 cyklech
Udržovací terapie	VCR 1,3 g/m^2 i.v., den 1; prednisolon 60 mg/m^2 perorálně, den 1-5
Studie AUS01	
Indukční-konsolidační terapie	Hyper-CVAD režim: CP 300 mg/m^2 i.v. (3 h, q 12 h), den 1-3; vinkristin 2 mg i.v., den 4, 11; doxorubicin 50 mg/m^2 i.v. (24 h), den 4; DEX 40 mg/den po dnech 1-4 a 11-14, střídavě s MTX 1 g/m^2 i.v. (24 h), den 1, Ara-C 1 g/m^2 i.v. (2 h, q 12 h), den 2-3 (celkově 8 léčebných cyklů)
Udržovací terapie	VCR 2 mg i.v. měsíčně po dobu 13 měsíců; prednisolon 200 mg perorálně, 5 dnů za měsíc po dobu 13 měsíců
Všechny léčebné režimy zahrnují podávání kortikosteroidů k profylaxi postižení CNS.	
Ara-C: cytosin arabinosid; CP: cyklofosfamid; DEX: dexamethason; MTX: methotrexát; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: teniposid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenózně	

Pediatrická populace

Do otevřené, multicentrické, nerandomizované studie I2301 fáze III se sekvenčními kohortami bylo zařazeno celkem 93 pediatrických, dospívajících a mladých dospělých pacientů (od 1 do 22 let věku) s Ph+ ALL, kteří byli léčeni Glivecem (340 mg/m^2/den) v kombinaci s intenzivní chemoterapií po indukční terapii. Glivec byl podáván intermitentně v kohortách 1-5 s prodlužujícím se trváním a časnějším zahájením léčby Glivecem; kohorta 1 používala nejnižší intenzitu a kohorta 5 používala nejvyšší intenzitu Glivecu (nejdelší trvání ve dnech s kontinuálním dávkováním Glivecu již během prvních léčebných cyklů chemoterapie). Kontinuální denní časná expozice Glivecem v průběhu léčby v kombinaci s chemoterapií u pacientů v kohortě 5 (n=50) zlepšila 4leté přežití bez příhody (EFS) v porovnání s historickými kontrolami (n=120), které používaly standardní chemoterapii bez Glivecu (69,6 % oproti 31,6 %). Odhadované 4leté celkové přežití v pacientské kohortě 5 bylo 83,6 % v porovnání s 44,8 % u historické kontroly. 20 pacientům z 50 (40 %) v kohortě 5 byla provedena transplantace hematopoetických kmenových buněk.

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

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

Udržovací terapie (8týdenní cykly) Cykly 1–4	MTX (5 g/m^2 v průběhu 24 hodin, i.v.): den 1 leukovorin (75 mg/m^2 ve 36. hodině, i.v.; 15 mg/m^2 i.v. nebo p.o. q6h x 6 dávek)iii: dny 2 a 3 Trojnásobná i.t. léčba (přizpůsobená věku): dny 1, 29 VCR (1,5 mg/m^2, i.v.): dny 1, 29 DEX (6 mg/m^2/den p.o.): dny 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m^2/den, p.o.): dny 8-28 methotrexát (20 mg/m^2/týden, p.o.): dny 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m^2, i.v.): dny 29-33 CPM (300 mg/m^2, i.v.): dny 29-33 MESNA i.v. dny 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dny 34-43
Udržovací terapie (8týdenní cykly) Cyklus 5	Ozařování krania (pouze cyklus 5) 12 Gy v 8 frakcích pro všechny pacienty s CNS1 a CNS2 v diagnóze 18 Gy v 10 frakcích pro pacienty s CNS3 v diagnóze VCR (1,5 mg/m^2/den, i.v.): dny 1, 29 DEX (6 mg/m^2/den, p.o.): dny 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m^2/den, p.o.): dny 11-56 (Vysazení 6-MP během 6-10 dní ozařování krania počínaje prvním dnem cyklu 5. Započněte léčbu 6-MP první den po dokončení ozařování krania.) methotrexát (20 mg/m^2/týden, p.o.): dny 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Udržovací terapie (8týdenní cykly) Cykly 6-12	VCR (1,5 mg/m^2/den, i.v.): dny 1, 29 DEX (6 mg/m^2/den, p.o.): dny 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m^2/den, p.o.): dny 1-56 methotrexát (20 mg/m^2/týden, p.o.): dny 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = stimulační faktor pro granulocytární řadu leukocytů, VP-16 = etoposid, MTX = methotrexát, i.v. = intravenózní, s.c. = subkutánní, i.t. = intratekální, p.o. = perorální, i.m. = intramuskulární, ARA-C = cytarabin, CPM = cyklofosfamid, VCR = vinkristin, DEX = dexamethason, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E.Coli L-ASP = L-asparagináza, PEG-ASP = PEG asparagináza, MESNA= natrium-2-sulfanylethan -1- sulfonát, iii= nebo pokud je hladina MTX do < 0,1 µM, q6h = každých 6 hodin, Gy= Gray

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

Recidivující/refrakterní Ph+ ALL

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

Klinické studie u MDS/MPD

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

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

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

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

Klinické studie u HES/CEL

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

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

Klinické studie u pacientů s inoperabilním a/nebo metastatickým GIST

Jedna otevřená, randomizovaná nekontrolovaná mezinárodní studie fáze II byla provedena u pacientů s inoperabilním nebo metastatickým maligním gastrointestinálním stromálním nádorem (GIST). Do studie bylo zařazeno 147 pacientů a randomizováno užívat buď 400 mg nebo 600 mg jednou denně perorálně po dobu až 36 měsíců. Tito pacienti byli ve věku od 18 až 83 let a byla u nich stanovena diagnóza Kit-pozitivní maligní GIST, který byl inoperabilní a/nebo metastazující. Rutinně bylo prováděno imunohistochemické vyšetření pomocí Kit protilátek (A-4502, králičí polyklonální antisérum, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) metodou nalezení antigenu podle analýzy avidin-biotin-peroxidázového komplexu.

Primární průkaz účinnosti byl založen na míře objektivní odpovědi. U nádorů byla vyžadována měřitelnost v alespoň jednom ložisku onemocnění a charakter odpovědi byl založen na kriteriích Southwestern Oncology Group (SWOG). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6 Nejlepší odpovědi nádoru ve studii STIB2222 (GIST)

Nejlepší odpověď	Všechny dávky (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Kompletní odpověď	1 (0,7)
Parciální odpověď	98 (66,7)
Stabilní onemocnění	23 (15,6)
Progresivní onemocnění	18 (12,2)
Nehodnotitelé	5 (3,4)
Neznámo	2 (1,4)

Nebyly nalezeny rozdíly v míře odpovědí mezi dvěma skupinami s rozdílným dávkováním. Významný počet pacientů, kteří měli stabilní onemocnění v době interim analýzy, dosáhl částečné odpovědi při delší léčbě (medián doby sledování 31 měsíců). Medián času do odpovědi byl 13 týdnů (95% CI 12–23). Medián času do selhání léčby u pacientů s odpovědí byl 122 týdnů (95% CI 106–147), zatímco v celé studijní populaci to byly 84 týdny (95% CI 71–109). Medián celkového přežití nebyl dosažen. Odhad pro přežití po 36 měsících sledování podle Kaplan-Meiera je 68 %.

Ve dvou klinických studiích (studie B2222 a studie S0033) byla denní dávka Glivecu zvyšována na 800 mg u pacientů, u kterých onemocnění progredovalo při nižších denních dávkách 400 nebo 600 mg. Denní dávka byla zvýšena na 800 mg u celkově 103 pacientů; 6 pacientů dosáhlo po zvýšení dávky částečné odpovědi a u 21 pacientů došlo ke stabilizaci onemocnění, což představuje klinický prospěch 26 %. Z dostupných bezpečnostních dat nevyplývá, že by zvýšení dávky na 800 mg denně u pacientů s progresí onemocnění při nižších dávkách 400 mg nebo 600 mg denně mělo vliv na bezpečnostní profil Glivecu.

Klinické studie u adjuvantní léčby GIST

Glivec byl studován v adjuvantní léčbě v multicentrické, dvojitě slepé, prospektivní, placebem kontrolované studii fáze III (Z9001), která zahrnovala 773 pacientů. Věkové rozmezí pacientů bylo 18 až 91 let. Byli zařazeni pacienti s histologickou diagnózou primárního GIST s imunochemicky potvrzenou expresí Kit proteinu a velikostí nádoru ≥ 3 cm v maximálním rozměru, s úplnou makroskopickou resekcí primárního GIST během 14-70 dnů před zařazením do studie. Po resekci primárního GIST byli pacienti randomizováni do jednoho ze dvou ramen: Glivec podávaný v dávkách 400 mg/den nebo odpovídající placebo po dobu jednoho roku.

Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez návratu onemocnění (RFS) definované jako doba od data randomizace do data návratu onemocnění nebo smrti z jakékoli příčiny.

Glivec významně prodloužil RFS, ve skupině s Glivecem bylo po dobu 38 měsíců bez návratu onemocnění 75 % pacientů, oproti 20 měsícům u pacientů ve skupině s placebem (95% CI, [30-nelze určit]; respektive[14-nelze určit]); (relativní riziko = 0,398 [0,259 – 0,610], p< 0,0001). Po jednom roce byl celkový RFS významně lepší pro Glivec (97,7 %) oproti placebu (82,3 %), (p< 0,0001). Riziko recidivy onemocnění tak bylo sníženo o přibližně 89 % v porovnání s placebem (relativní riziko = 0,113 [0,049 – 0,264]).

Riziko recidivy u pacientů po operaci primárního GIST nádoru bylo retrospektivně vyhodnoceno na základě těchto prognostických faktorů: velikost nádoru, mitotický index, umístění nádoru. Hodnoty mitotického indexu byly dostupné pro 556 ze 713 pacientů intention-to-treat (ITT) populace. Výsledky analýzy podskupin podle klasifikace rizika Národního ústavu zdraví USA (NIH) a Ústavu patologie ozbrojených sil USA (AFIP) jsou shrnuty v tabulce 7. Nebyl pozorován přínos ve skupině s nízkým a velmi nízkým rizikem. Nebyl pozorován přínos pro celkové přežití.

Tabulka 7 Souhrn analýz RFS studie Z9001podle klasifikace rizika NIH and AFIP

Kritéria rizika	Stupeň rizika	% pacientů	Počet příhod / Počet pacientů	Celkové relativní riziko (95 %CI)*	Míra RFS (%)	
					12 měsíců	24 měsíců
			Glivec vs placebo		Glivec vs placebo	Glivec vs placebo
NIH	Nízké	29,5	0/86 vs. 2/90	N.E.	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Střední	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Vysoké	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Velmi nízké	20,7	0/52 vs. 2/63	N.E.	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Nízké	25,0	2/70 vs. 0/69	N.E.	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Střední	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Vysoké	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

* včetně follow-up periody; NE – nelze určit

Druhá multicentrická otevřená studie fáze III (SSG XVIII/AIO) porovnávala výsledky léčby Glivecem v dávce 400 mg/den po dobu 12 měsíců oproti 36 měsícům u pacientů po chirurgické resekci GIST a s jedním z následujících parametrů: průměr tumoru > 5 cm a počet mitóz > 5/50 zorných polí ve velkém zvětšení (high power fields, HPF) nebo průměr tumoru > 10 cm a jakýkoli počet mitóz nebo tumor jakékoli velikosti s počtem mitóz > 10/50 HPF nebo tumory s rupturou do peritonální dutiny. Ve studii bylo randomizováno a informovaný souhlas podepsalo celkem 397 pacientů (199 pacientů v rameni s 12měsíční léčbou a 198 pacientů v rameni s 36měsíční léčbou), jejichž průměrný věk byl 61 let (rozmezí 22 až 84 let). Medián doby sledování byl 54 měsíců (od data randomizace do data ukončení), s celkovou dobou 83 měsíců mezi prvním randomizovaným pacientem a ukončením studie.

Primárním cílovým parametrem účinnosti studie bylo přežití bez návratu onemocnění (RFS) definované jako doba od data randomizace do data návratu onemocnění nebo smrti z jakékoli příčiny.

36měsíční léčba Glivecem významně prodlužila RFS oproti 12měsíční léčbě Glivecem (s celkovým poměrem rizik (HR) = 0,46 [0,32, 0,65], p<0,0001) (tabulka 8, obrázek 1).

Třicet šest měsíců léčby Glivecem významně prodloužilo celkové přežití (OS) v porovnání s 12 měsíci léčby Glivecem (HR = 0,45 [0,22; 0,89], p=0,0187) (tabulka 8, obrázek 2).

Déletrvající léčba (> 36 měsíců) může prodloužit dobu do výskytu dalších recidiv; vliv těchto zjištění na celkové přežití nicméně zůstává neznámý.

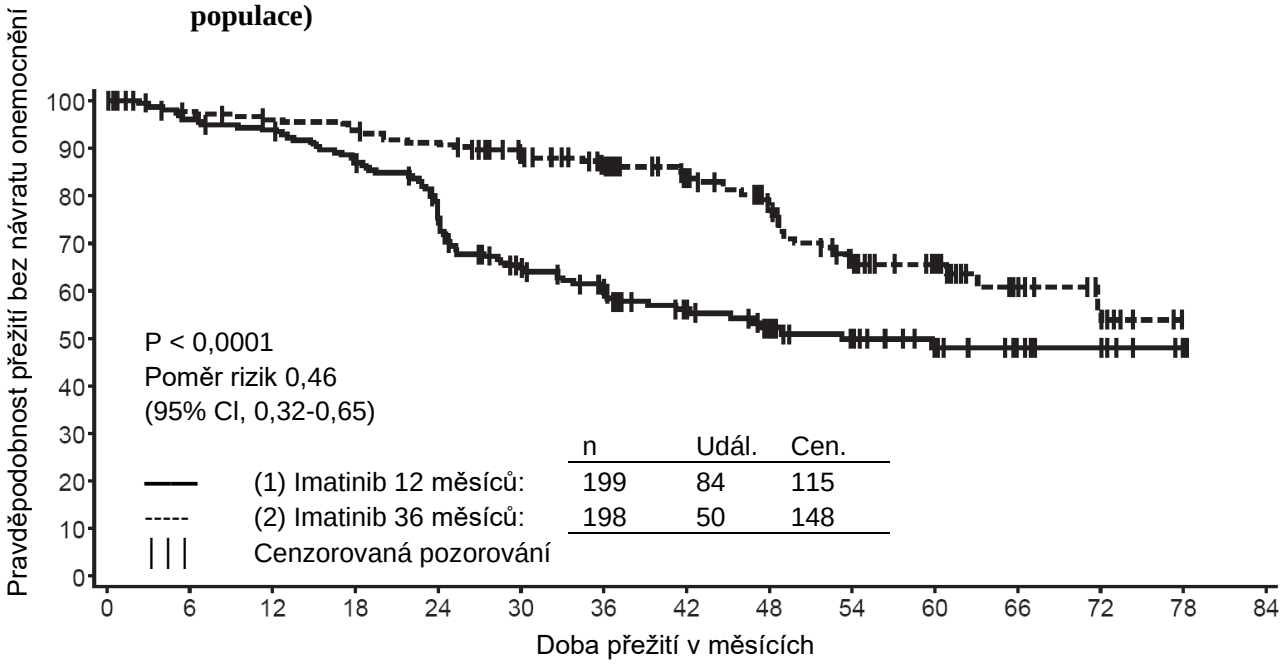
Celkový počet úmrtí byl 25 v rameni s 12měsíční léčbou a 12 v rameni s 36měsíční léčbou.

36měsíční léčbou imatinibem bylo dosaženo lepších výsledků oproti 12měsíční léčbě v ITT analýze, t.j. zahrnující celou studijní populaci. V plánované analýze podskupin podle typu mutace byl poměr rizika přežití bez rekurence pro 36měsíční léčbu pacientů s mutací exonu 11 0,35 [95% CI: 0,22, 0,56]. Pro jiné podskupiny s méně častými mutacemi nelze z důvodu nízkého počtu sledovaných případů vyvodit žádné závěry.

Tabulka 8 12měsíční a 36měsíční léčba Glivecem (studie SSGXVIII/AIO)

RFS	**rameno s 12měsíční léčbou %(CI)**	**rameno s 36měsíční léčbou %(CI)**
12 měsíců	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 měsíců	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 měsíců	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 měsíců	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 měsíců	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
Přežití		
36 měsíců	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 měsícůs	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 měsíců	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

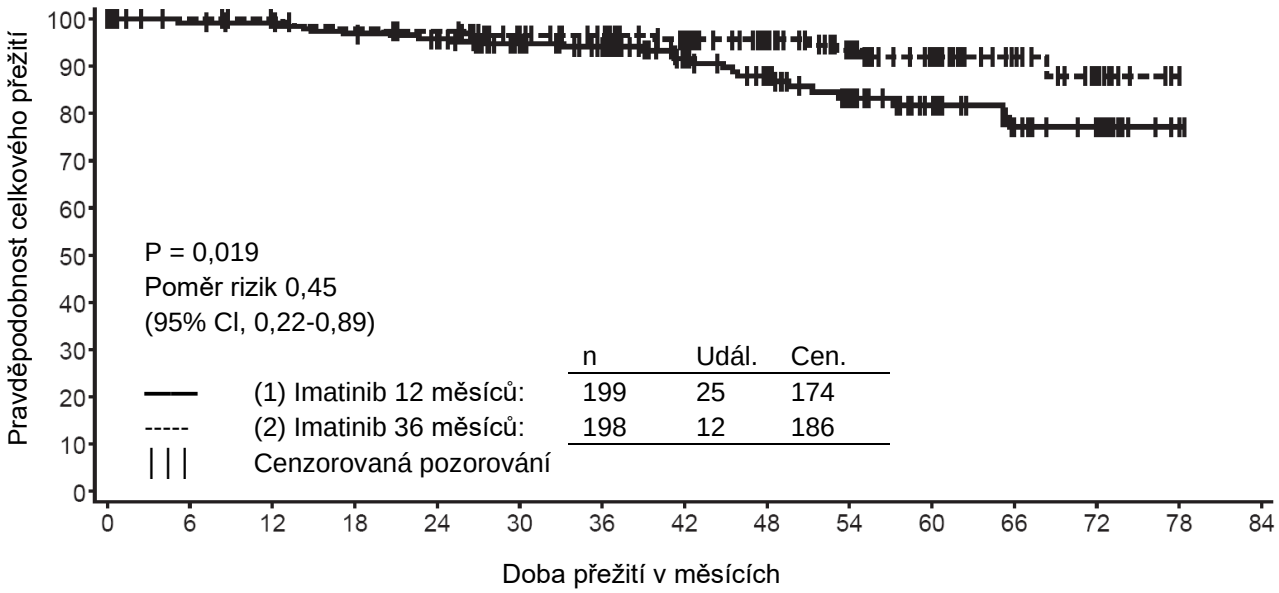
Obrázek 1 Odhad primárního přežití bez návratu onemocnění podle Kaplan-Meiera (ITT populace)



V riziku: Události

(1)	199:0	182:8	177:12	163:25	137:46	105:65	88:72	61:77	49:81	36:83	27:84	14:84	10:84	2:84	0:84
(2)	198:0	189:5	184:8	181:11	173:18	152:22	133:25	102:29	82:35	54:46	39:47	21:49	8:50	0:50	

Obrázek 2 Odhad celkového přežití podle Kaplan-Meiera (ITT populace)



V riziku: Události

(1)	199:0	190:2	188:2	183:6	176:8	156:10	140:11	105:14	87:18	64:22	46:23	27:25	20:25	2:25	0:25
(2)	198:0	196:0	192:0	187:4	184:5	164:7	152:7	119:8	100:8	76:10	56:11	31:11	13:12	0:12	

U pediatrických pacientů s c-Kit pozitivním GIST nebyly provedeny kontrolované klinické studie. V 7 publikacích bylo hlášeno sedmnáct (17) pacientů s GIST (s Kit nebo bez Kit a s mutacemi PDGFR nebo bez mutací PDGFR). Věk těchto pacientů se pohyboval v rozmezí 8 až 18 let a imatinib byl podáván adjuvantně i pro metastatické onemocnění v dávkách v rozmezí 300 až 800 mg denně. U většiny léčených pacientů s GIST nebyla k dispozici data potvrzující c-kit nebo mutace PDGFR, což mohlo vést k různým klinickým výsledkům.

Klinické studie u DFSP

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika Glivecu

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

Absorpce

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

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

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

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

Eliminace

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

Farmakokinetika v plazmě

Po perorálním podání zdravým dobrovolníkům byl $t_{½}$ přibližně 18 hodin, to znamená, že podávání jednou denně je dostačující. Zvyšování průměrné hodnoty AUC se stoupající dávkou bylo lineární a závislé na dávce v rozmezí dávek 25–1 000 mg imatinibu po perorálním podání. Po opakovaném podání nebyly při dávkování jednou denně nalezeny změny v kinetice imatinibu a akumulace v rovnovážném stavu činila 1,5–2,5násobek.

Farmakokinetika u pacientů s GIST

U pacientů s GIST byla v rovnovážném stavu při stejné dávce (400 mg denně) 1,5krát vyšší expozice než ta, která byla pozorována u pacientů s CML. Na základě předběžné analýzy farmakokinetiky v populaci pacientů s GIST zde byly nalezeny tři proměnné (albumin, bílé krvinky a bilirubin), které měly statisticky významnou souvislost s farmakokinetikou imatinibu. Snížení hodnot albuminu bylo příčinou poklesu clearance (CL/f); a vyšší hodnoty počtu bílých krvinek vedly ke snížení CL/f. Tato souvislost však není dostatečně výrazná, aby opravňovala k úpravě dávkování. V této skupině pacientů by mohla přítomnost metastáz v játrech mít za následek jaterní insuficienci a redukci metabolismu.

Populační farmakokinetika

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

Farmakokinetika u dětí

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

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

Porucha funkce orgánů

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

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

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

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

Ve studii pre a postnatálního vývoje u potkanů po perorálním podání 45 mg/kg/den byl 14. nebo 15. den zabřeznutí pozorován rudý výtok z vagíny. Při stejné dávce stoupnul počet mrtvě narozených mláďat stejně jako počet uhynulých po narození mezi 0. až 4. dnem. U mláďat z vrhu F_1, byla při stejné dávce nižší průměrná tělesná hmotnost od narození až do usmrcení a počet mláďat ve vrhu byl také snížen. Fertilita F_1 nebyla ovlivněna po dávce 45 mg/kg/den, zatímco počet resorbovaných plodů stoupl a klesl počet živě narozených mláďat. Dle hodnocení No Observed Effect Level (NOEL) byla pro mateřská zvířata a F_1 generaci mláďat bezpečná dávka 15 mg/kg/den (jedna čtvrtina maximální dávky 800 mg u člověka).

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

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

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

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

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

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

Léčivá látka imatinib představuje environmentální ohrožení pro organismy v sedimentu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek:
- Mikrokrystalická celulosa
- Krospovidon
- Magnesium-stearát
- Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Tobolky:
- Želatina
- Červený oxid železitý (E 172)
- Žlutý oxid železitý (E 172)
- Oxid titaničitý (E 171)

Tiskařský inkoust:
- Červený oxid železitý (E172)
- Šelak

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/Al blistry

Balení obsahuje 24, 48, 96, 120 a 180 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/01/198/002-006

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. listopadu 2001
Datum posledního prodloužení registrace: 7. listopadu 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Glivec 100 mg potahované tablety
Glivec 400 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Glivec 100 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje imatinibum 100 mg (jako imatinibi mesilas).

Glivec 400 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje imatinibum 400 mg (jako imatinibi mesilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Glivec 100 mg potahované tablety

Velmi tmavě žluté až hnědooranžové kulaté potahované tablety na jedné straně označené „NVR“ a „SA“ s půlicí rýhou na straně druhé.

Glivec 400 mg potahované tablety

Velmi tmavě žluté až hnědooranžové oválné bikonvexní potahované tablety se zkosenými okraji. Na jedné straně s vyraženým „400“ a s půlicí rýhou na straně druhé se „SL“ na každé straně půlicí rýhy.

Potahované tablety lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Glivec je indikován k léčbě

- dospělých a pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom (bcr-abl) pozitivní (Ph+) chronickou myeloidní leukemií (CML), u kterých není transplantace kostní dřeně považována za léčbu první volby.
- dospělých a pediatrických pacientů s Ph+ CML v chronické fázi onemocnění, u kterých selhala léčba interferonem-alfa, nebo kteří jsou v akcelerované fázi onemocnění nebo v blastické krizi.
- dospělých a pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom pozitivní akutní lymfatickou leukemií (Ph+ ALL) doplněnou chemoterapií.
- dospělých pacientů s recidivující nebo refrakterní Ph+ ALL jako monoterapie.
- dospělých pacientů s myelodysplastickým/myeloproliferativním onemocněním (MDS/MPD) spojeným s přeskupením genu receptoru pro růstový faktor trombocytů (PDGFR).
- dospělých pacientů s pokročilým hypereozinofilním syndromem (HES) a/nebo chronickou eozinofilní leukemií (CEL) s přeskupením FIP1L1-PDGFRα.

Účinek Glivecu na výsledek transplantace kostní dřeně nebyl stanoven.

Glivec je indikován

- k léčbě dospělých pacientů s Kit (CD 117) pozitivními inoperabilními a/nebo metastatickými maligními stromálními nádory zažívacího traktu (GIST).
- k adjuvantní léčbě dospělých pacientů s významným rizikem recidivy po resekci Kit (CD117)-pozitivního GIST nádoru. Pacienti s nízkým nebo velmi nízkým rizikem recidivy by neměli adjuvantní léčbu podstoupit.
- k léčbě dospělých pacientů s inoperabilním dermatofibrosarkomem protuberans (DFSP) a dospělých pacientů s rekurentním a/nebo metastatickým DFSP, kteří nejsou způsobilí operace.

U dospělých a pediatrických pacientů je účinnost Glivecu hodnocena podle výskytu celkové hematologické a cytogenetické odpovědi a přežívání bez progrese onemocnění u CML, podle výskytu hematologické a cytogenetické odpovědi u Ph+ ALL, MDS/MPD, podle výskytu hematologické odpovědi u HES/CEL a podle výskytu objektivní odpovědi u dospělých pacientů s inoperabilním a/nebo metastatickým GIST a DFSP a na základě přežití bez návratu onemocnění u adjuvantní léčby GIST. Zkušenosti s Glivecem u pacientů s MDS/MPD spojeným s přeskupením genu receptoru PDGFR jsou velmi omezené (viz bod 5.1). Kromě nově diagnostikované chronické fáze CML nejsou k dispozici žádné kontrolované studie, které by prokázaly klinický přínos nebo prodloužené přežití u těchto uvedených onemocnění.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit lékař s odpovídajícími zkušenostmi v léčbě pacientů s hematologickými malignitami a malignímí sarkomy.

Pro dávky jiné než 400 mg a 800 mg (viz doporučené dávkování níže) jsou dostupné 100mg a 400mg dělitelné tablety.

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

Pacientům, kteří nemohou polykat celé potahované tablety je možné tablety rozpustit ve sklenici neperlivé vody nebo jablečného džusu. Požadovaný počet tablet by měl být dán do odpovídajícího množství nápoje (přibližně 50 ml pro 100 mg tabletu a 200 ml pro 400 mg tabletu) a zamíchán lžící. Suspenze musí být požita neprodleně po kompletním rozpadnutí tablety(tablet).

Dávkování u CML u dospělých pacientů

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

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

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

Trvání léčby: V klinických studiích pokračovala léčba Glivecem do progrese onemocnění. Vliv zastavení léčby po dosažení kompletní cytogenetické odpovědi nebyl hodnocen.

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

Dávkování u CML u dětí

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

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

Dávkování u Ph+ ALL u dospělých pacientů

U dospělých pacientů s Ph+ ALL je doporučená dávka Glivecu 600 mg/den. Hematologové se specializací na léčbu tohoto onemocnění mají terapii sledovat během všech fází péče.

Léčebný režim: Podle dosavadních údajů byla prokázána účinnost a bezpečnost Glivecu u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou Ph+ ALL, pokud se podával v dávce 600 mg/den v kombinaci s chemoterapií v indukční fázi, v konsolidační a udržovací fázi po chemoterapii (viz bod 5.1). Délka léčby Glivecem se může lišit s vybraným léčebným programem, ale obecně delší expozice Glivecu přináší lepší výsledky.

Pro dospělé pacienty s recidivující nebo refrakterní Ph+ ALL je monoterapie Glivecem při dávce 600 mg/den bezpečná, účinná a lze ji podávat do progrese onemocnění.

Dávkování u Ph+ ALL u dětí

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

Dávkování u MDS/MPD

U dospělých pacientů s MDS/MPD je doporučená dávka Glivecu 400 mg/den.

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

Dávkování u HES/CEL

U dospělých pacientů s HES/CEL je doporučená dávka Glivecu 100 mg/den.

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

Léčba má pokračovat tak dlouho, dokud je pro pacienta přínosná.

Dávkování u GIST

U dospělých pacientů s inoperabilním a/nebo metastatickým maligním GIST je doporučená dávka Glivecu 400 mg/den.

Existuje pouze omezené množství údajů o účinku zvýšení dávky ze 400 mg na 600 mg nebo 800 mg u pacientů s progresí při užívání nižší dávky (viz bod 5.1).

Trvání léčby: v klinických studiích pokračovala léčba pacientů s GIST do progrese onemocnění. V době analýzy byl medián trvání léčby 7 měsíců (7 dní až 13 měsíců). Efekt zastavení léčby po dosažení odpovědi nebyl studován.

Doporučená dávka Glivecu k adjuvantní léčbě dospělých pacientů po resekci GIST je 400 mg/den. Optimální délka trvání léčby dosud není stanovena. Délka léčby v klinických studiích, které byly podkladem pro tuto indikaci, byla 36 měsíců (viz bod 5.1).

Dávkování u DFSP

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

Úprava dávkování kvůli nežádoucím účinkům

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

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

Hematologické nežádoucí účinky
Při závažné neutropenii nebo trombocytopenii se doporučuje snížení dávky nebo přerušení léčby tak, jak je uvedeno v následující tabulce.

Úprava dávkování při neutropenii nebo trombocytopenii:

HES/CEL (zahajovací dávka 100 mg)	ANC < 1,0 x 10^9/l a/nebo trombocyty < 50 x 10^9/l	1. Přerušte podávání Glivecu, dokud není ANC ≥ 1,5 x 10^9/l a trombocyty≥ 75 x 10^9/l. 2. Obnovte léčbu Glivecem na úroveň předchozí dávky (tj. před závažnými nežádoucími účinky).
Chronická fáze CML, MDS/MPD a GIST (zahajovací dávka 400 mg) HES/CEL (v dávce 400 mg)	ANC < 1,0 x 10^9/l a/nebo trombocyty< 50 x 10^9/l	1. Přerušte podávání Glivecu, dokud není ANC ≥ 1,5 x 10^9/l a trombocyty≥ 75 x 10^9/l. 2. Obnovte léčbu Glivecem na úroveň předchozí dávky (tj. před závažnými nežádoucími účinky). 3. V případě opakování ANC < 1,0 x 10^9/l a/nebo trombocytůk < 50 x 10^9/l, opakujte bod 1 a léčbu Glivecem obnovte sníženou dávkou 300 mg.
Chronická fáze CML u dětí (dávka 340 mg/m^2)	ANC < 1,0 x 10^9/l a/nebo trombocyty< 50 x 10^9/l	1. Přerušte podávání Glivecu, dokud není ANC ≥ 1,5 x 10^9/l a trombocyty≥ 75 x 10^9/l. 2. Obnovte léčbu Glivecem na úroveň předchozí dávky (tj. před závažnými nežádoucími účinky). 3. V případě opakování ANC < 1,0 x10^9/l a/nebo trombocytů< 50 x10^9/l, opakujte bod 1 a léčbu Glivecem obnovte sníženou dávkou 260 mg/m^2.
Akcelerovaná fáze CML a blastická krize a Ph+ ALL (počáteční dávka 600 mg)	[a]ANC < 0,5 x 10^9/l a/nebo trombocyty< 10 x 10^9/l	1. Zjistěte, zda cytopenie souvisí s leukemií (aspirací kostní dřeně nebo biopsií). 2. Pokud cytopenie nesouvisí s leukemií, snižte dávku Glivecu na 400 mg. 3. Pokud cytopenie přetrvává po 2 týdny, snižte dále dávku na 300 mg. 4. Pokud cytopenie přetrvává po 4 týdny a stále nesouvisí s leukemií, přerušte podávání Glivecu dokud není ANC ≥ 1 x 10^9/l a trombocyty≥ 20 x 10^9/l, potom obnovte léčbu dávkou 300 mg.
Akcelerovaná fáze CML a blastická krize u dětí (počáteční dávka 340 mg/m^2)	[a]ANC < 0,5 x 10^9/l a/nebo trombocyty< 10 x 10^9/l	1. Zjistěte, zda cytopenie souvisí s leukemií (aspirací kostní dřeně nebo biopsií). 2. Pokud cytopenie nesouvisí s leukemií, snižte dávku Glivecu na 260 mg/m^2. 3. Pokud cytopenie přetrvává po 2 týdny, snižte dále dávku na 200 mg/m^2. 4. Pokud cytopenie přetrvává po 4 týdny a stále nesouvisí s leukemií, přerušte podávání Glivecu, dokud není ANC ≥ 1 x 10^9/l a trombocyty≥ 20 x 10^9/l, potom obnovte léčbu dávkou 200 mg/m^2.

DFSP (při dávce 800 mg)	ANC < 1,0 x 10^9/l a/nebo trombocyty< 50 x 10^9/l	1. Přerušte podávání Glivecu, dokud není ANC ≥ 1,5 x 10^9/l a trombocyty≥ 75 x 10^9/l. 2. Obnovte léčbu Glivecem v dávce 600 mg. 3. V případě opakování ANC < 1,0 x 10^9/l a/nebo trombocytůk < 50 x 10^9/l, opakujte krok 1 a léčbu Glivecem obnovte se sníženou dávkou 400 mg.
ANC = absolutní počet neutrofilů [a] výskyt alespoň po 1 měsíci léčby		

Zvláštní populace

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

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

Porucha funkce jater
Imatinib je metabolizován především játry. Pacientům s lehkou, středně těžkou nebo těžkou dysfunkcí jater má být podávána minimální doporučená dávka 400 mg denně. Dávka může být snížena, pokud není tolerována (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Klasifikace dysfunkce jater:

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

ULN = horní hranice normy
AST = aspartátaminotransferáza

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

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

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

Hypotyreóza

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

Hepatotoxicita

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

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

Retence tekutin

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

Pacienti se srdečním onemocněním

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

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

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

Gastrointestinální krvácení

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

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

Syndrom nádorového rozpadu

Před zahájením léčby přípravkem Glivec je doporučená úprava klinicky významné dehydratace a léčba vysokých hladin kyseliny močové z důvodu možného výskytu syndromu nádorového rozpadu (TLS) (viz bod 4.8).

Reaktivace hepatitidy B

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

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

Fototoxicita

Z důvodu možného rizika fototoxicity spojeného s léčbou imatinibem je třeba se vyhnout nebo minimalizovat přímou expozici slunečnímu záření. Pacienti mají být o tomto riziku poučeni a mají používat ochranný oděv a opalovací krém s vysokým ochranným faktorem proti slunečnímu záření (OF).

Trombotická mikroangiopatie

Inhibitory tyrosinkinázy BCR-ABL, včetně případů souvisejících s užíváním přípravku Glivec, jsou spojovány s výskytem trombotické mikroangiopatie (TMA) (viz bod 4.8). Pokud se u pacienta, který užívá přípravek Glivec, vyskytnou laboratorní nebo klinické nálezy spojené s TMA, má se léčba přerušit a mají se důkladně vyhodnotit příznaky TMA včetně aktivity ADAMTS13 a stanovení anti-ADAMTS13 protilátek. Pokud je protilátka proti ADAMTS13 zvýšená ve spojení s nízkou aktivitou ADAMTS13, léčba přípravkem Glivec nemá být obnovena.

Laboratorní testy

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

U pacientů užívajících Glivec mají být pravidelně monitorovány jaterní funkce (transaminázy, bilirubin, alkalická fosfatáza).

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

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

Pediatrická populace

U dětí a jedinců v prepubertálním věku (preadolescentů) užívajících imatinib byly hlášené případy retardace růstu. V observační studii provedené u pediatrických pacientů s CML byl ve dvou malých podskupinách bez ohledu na stupeň pubertálního vývoje a pohlaví po 12 a 24 měsících léčby hlášen statisticky významný pokles (ale s nejistým klinickým významem) skóre směrodatné odchylky střední výšky. Podobné výsledky byly pozorovány v observační studii u pediatrických pacientů s ALL. Doporučuje se pečlivé sledování růstu dětí léčených imatinibem (viz bod 4.8).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé látky, které mohou **zvyšovat** koncentraci imatinibu v plazmě

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

Léčivé látky, které mohou **snižovat** koncentraci imatinibu v plazmě

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

Léčivé látky, jejichž koncentrace v plazmě by mohla být ovlivněna Glivecem

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

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

In vitro Glivec inhibuje aktivitu izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450 v koncentraci podobné té, která ovlivňuje aktivitu CYP3A4. Imatinib v dávce 400 mg dvakrát denně působil inhibičně na metabolismus metoprololu zprostředkovaný CYP2D6; došlo ke zvýšení C_{max} a AUC metoprololu o přibližně 23 % (90% CI [1,16-1,30]). Zdá se, že při souběžném podávání imatinibu se substráty CYP2D6 není nutno upravovat dávkování, doporučuje se však věnovat zvýšenou pozornost substrátům CYP2D6 s úzkým terapeutickým oknem, jako je např. metoprolol. U pacientů léčených metoprololem je nutno zvážit klinické monitorování.

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

Obezřetnost proto má být uplatněna při souběžném užívání vyšších dávek Glivecu a paracetamolu.

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženám ve fertilním věku musí být doporučeno, aby používaly účinnou antikoncepci během léčby a po dobu nejméně 15 dnů po ukončení léčby přípravkem Glivec.

Těhotenství

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

Kojení

O vylučování imatinibu do mateřského mléka jsou jen omezené informace. Studie u dvou kojících žen ukázaly, že jak imatinib, tak jeho aktivní metabolit může být vylučován do mateřského mléka. Koeficient mléko/plazma imatinibu a jeho metabolitu hodnocený u jedné pacientky byl stanoven 0,5 pro imatinib a 0,9 pro jeho metabolit, což nasvědčuje zvýšenému vylučování metabolitu do mléka. Zvážíme-li kombinovanou koncentraci imatinibu a jeho metabolitu a maximální denní příjem mléka kojenci, byla by očekávaná celková expozice nízká (přibližně 10 % terapeutické dávky). Nicméně jelikož účinky expozice nízké dávce imatinibu u kojenců nejsou známé, nemají ženy kojit během léčby a po dobu nejméně 15 dnů po ukončení léčby přípravkem Glivec.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

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

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

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

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

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

Nežádoucí účinky

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

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

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

Tabulka 1 Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Infekce a infestace	
Méně časté:	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngitida, pneumonie[1], sinusitida, celulitida, infekce horních cest dýchacích, chřipka, infekce močových cest, gastroenteritida, sepse
Vzácné:	Mykotické infekce
Není známo:	Reaktivace hepatitidy B*
Novotvary benigní, maligní, a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
Vzácné:	Syndrom nádorového rozpadu
Není známo:	Krvácení do tumoru/nekróza tumoru*
Poruchy imunitního systému	
Není známo:	Anafylaktický šok*
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté:	Neutropenie, trombocytopenie, anemie
Časté:	Pancytopenie, febrilní neutropenie
Méně časté:	Trombocytemie, lymfopenie, útlum kostní dřeně, eozinofilie, lymfadenopatie
Vzácné:	Hemolytická anemie, trombotická mikroangiopatie
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté:	Anorexie
Méně časté:	Hypokalemie, zvýšená chuť k jídlu, hypofosfatemie, snížená chuť k jídlu, dehydratace, dna, hyperurikemie, hyperkalcemie, hyperglykemie, hyponatremie
Vzácné:	Hyperkalemie, hypomagnezemie
Psychiatrické poruchy	
Časté:	Insomnie
Méně časté:	Deprese, snížení libida, úzkost
Vzácné:	Stav zmatenosti
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Bolest hlavy[2]
Časté:	Závratě, parestezie, porucha chuti, hypestezie
Méně časté:	Migréna, somnolence, synkopa, periferní neuropatie, zhoršení paměti, ischias, syndrom neklidných nohou, tremor, cerebrální krvácení
Vzácné:	Zvýšený intrakraniální tlak, konvulze, optická neuritida
Není známo:	Cerebrální edém*

Poruchy oka	
Časté:	Otok očních víček, zvýšené slzení, krvácení do spojivky, konjunktivitida, syndrom suchého oka, rozmazané vidění
Méně časté:	Podráždění očí, bolest očí, edém očnice, krvácení do skléry, krvácení do sítnice, blefaritida, makulární edém
Není známo:	Krvácení do sklivce*
Poruchy ucha a labyrintu	
Méně časté:	Vertigo, tinitus, ztráta sluchu
Srdeční poruchy	
Méně časté:	Palpitace, tachykardie, městnavé srdeční selhání[3], plicní edém
Vzácné:	Arytmie, atriální fibrilace, srdeční zástava, infarkt myokardu, angina pectoris, perikardiální výpotek
Není známo:	Perikarditida*, srdeční tamponáda*
Cévní poruchy[4]	
Časté:	Zrudnutí, krvácení
Méně časté:	Hypertenze, hematom, subdurální hematom, periferní chlad, hypotenze, Raynaudův fenomén
Není známo:	Trombóza/embolie*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Časté:	Dušnost, krvácení z nosu, kašel
Méně časté:	Pleurální výpotek[5], laryngofaryngeální bolesti, faryngitida
Vzácné:	Pleurální bolest, plicní fibróza, plicní hypertenze, krvácení do plic
Není známo:	Akutní respirační selhání[11]*, intersticiální plicní onemocnění*
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté:	Nauzea, průjem, zvracení, dyspepsie, bolest břicha[6]
Časté:	Flatulence, abdominální distenze, gastro-ezofageální reflux, zácpa, sucho v ústech, gastritida
Méně časté:	Stomatitida, ulcerace v ústech, gastrointestinální krvácení[7], eruktace, meléna, ezofagitida, ascites, žaludeční ulcerace, hematemeza, cheilitida, dysfagie, pankreatitida
Vzácné:	Kolitida, ileus, zánětlivé střevní onemocnění
Není známo:	Ileus/střevní obstrukce*, gastrointestinální perforace*, divertikulitida*, gastrická antrální vaskulární ektázie (GAVE)*
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté:	Zvýšení jaterních enzymů
Méně časté:	Hyperbilirubinemie, hepatitida, žloutenka
Vzácné:	Jaterní selhání[8], jaterní nekróza
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté:	Periorbitální edém, dermatitida/ekzém/vyrážka
Časté:	Pruritus, otok obličeje, suchá kůže, erytém, alopecie, noční pocení, fotosenzitivní reakce
Méně časté:	Pustulózní vyrážka, kontuze, zvýšené pocení, urtikarie, ekchymóza, zvýšená tendence k tvorbě podlitin, hypotrichóza, hypopigmentace kůže, exfoliativní dermatitida, lámání nehtů, folikulitida, petechie, lupénka, purpura, hyperpigmentace kůže, výsev puchýřů, panikulitida[12]
Vzácné:	Akutní febrilní neutrofilní dermatóza (Sweetův syndrom), ztráta barvy nehtů, angioneurotický edém, vezikulární vyrážka, multiformní erytém, leukocytoklastická vaskulitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), pemphigus*
Není známo:	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie*, lichenoidní keratóza*, lichen planus*, toxická epidermální nekrolýza*, poléková vyrážka s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)*, pseudoporfyrie*

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté:	Svalové křeče a záchvaty křečí, muskuloskeletální bolesti včetně myalgie[9], artralgie, bolest kostí[10]
Časté:	Otoky kloubů
Méně časté:	Kloubní a svalová ztuhlost, osteonekróza*
Vzácné:	Svalová slabost, artritida, rabdomyolýza/myopatie
Není známo:	Retardace růstu u dětí*
Poruchy ledvin a močových cest	
Méně časté:	Bolest ledvin, hematurie, akutní selhání ledvin, zvýšená frekvence močení
Není známo:	Chronické selhání ledvin
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
Méně časté:	Gynekomastie, erektilní dysfunkce, menoragie, nepravidelná menstruace, sexuální dysfunkce, bolest bradavek, zvětšení prsů, edém skrota
Vzácné:	Hemoragické žluté tělísko/hemoragické cysty na vaječnících
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	Zadržování tekutin a edémy, únava
Časté:	Slabost, pyrexie, anasarka, zimnice, ztuhlost
Méně časté:	Bolest na hrudi, malátnost
Vyšetření	
Velmi časté:	Zvýšení tělesnéhmotnosti
Časté:	Snížení tělesné hmotnosti
Méně časté:	Zvýšení koncentrace kreatininu v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi
Vzácné:	Zvýšení amylázy v krvi

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

1 Pneumonie byla nejčastěji hlášena u pacientů s transformovanou CML a u pacientů s GIST.

2 Bolest hlavy byla nejčastější u pacientů s GIST.

3 Na podkladě hodnocení pacientoroků byly srdeční příhody včetně městnavého srdečního selhání pozorovány častěji u pacientů s transformovanou CML než u pacientů s chronickou CML.

4 Zrudnutí bylo nejčastější u pacientů s GIST a krvácení (hematomy, hemoragie) bylo nejčastější u pacientů s GIST a s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC).

5 Pleurální výpotek byl častěji hlášen u pacientů s GIST a u pacientů s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC) než u pacientů s chronickou CML.

6+7 Bolesti břicha a gastrointestinální krvácení byly nejčastěji pozorovány u pacientů s GIST.

8 Bylo hlášeno několik fatálních případů jaterního selhání a jaterních nekróz.

9 Po uvedení na trh byla hlášena muskuloskeletální bolest a to během nebo po ukončení léčby imatinibem.

10 Muskuloskeletární bolesti a související příhody byly častěji pozorovány u pacientů s CML než u pacientů s GIST.

11 Fatální případy byly hlášeny u pacientů s pokročilým onemocněním, závažnými infekcemi, závažnou neutropenií a jinými závažnými konkomitantními stavy.

12 Včetně erythema nodosum.

Změny hodnot laboratorních vyšetření

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

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

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

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

Dospělá populace

1200 až 1600 mg (délka trvání 1 až 10 dní): Nauzea, zvracení, průjem, vyrážka, erytém, edém, otoky, únava, svalové křeče, trombocytopenie, pancytopenie, bolest břicha, bolest hlavy, snížená chuť k jídlu.
1800 až 3200 mg (dosáhlo až 3200 mg denně po dobu 6 dnů): Slabost, myalgie, zvýšená hodnota kreatinfosfokinázy, zvýšená hodnota bilirubinu, gastrointestinální bolest.
6400 mg (jednotlivá dávka): V literatuře hlášený případ jednoho pacienta, u kterého se objevila nauzea, zvracení, bolest břicha, pyrexie, otok obličeje, snížený počet neutrofilů, zvýšení hodnot transamináz.
8 až 10 g (jednotlivá dávka): Bylo hlášené zvracení a gastrointestinální bolest.

Pediatrická populace

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, tyrosinkinázové inhibitory BCR-ABL, ATC kód: L01EA01

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

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

Imatinib je také inhibitor receptorových tyrosinkináz pro růstový faktor destiček - platelet-derived growth factor (PDGF), PDGF-R, růstový faktor kmenových buněk - stem cell factor (SCF), c-Kit, a inhibuje buněčné pochody zprostředkované PDGF a SCF. *In vitro*, imatinib inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu v gastrointestinálních stromálních nádorových buňkách (GIST), které mají schopnost aktivovat *kit* mutaci. Konstitutivní aktivace receptorů pro PDGF či Abl proteinu tyrosinkinázy jako následek spojení rozdílných partnerských proteinů či konstitutivní produkce PDGF zřejmě hrají roli v patogenezi MDS/MPD, HES/CEL a DFSP. Imatinib inhibuje signalizaci a proliferaci buněk ovlivňovaných porušenou regulací aktivity PDGFR a Abl kinázy.

Klinické studie u chronické myeloidní leukemie

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

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

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

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

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

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

(Nejlepší míra odpovědi)	Glivec n=553	IFN+Ara-C n=553
Hematologická odpověď		
Míra CHR n (%)	534 (96,6 %)*	313 (56,6 %)*
[95% CI]	[94,7 %, 97,9 %]	[52,4%, 60,8 %]
Cytogenetická odpověď		
Velká odpověď n (%)	490 (88,6 %)*	129 (23,3 %)*
[95% CI]	[85,7%, 91,1 %]	[19,9%, 27,1 %]
Kompletní CyR n (%)	456 (82,5 %)*	64 (11,6 %)*
Parciální CyR n (%)	34 (6,1 %)	65 (11,8 %)
Molekulární odpověď**		
Velká odpověď ve 12. měsíci (%)	153/305=50,2 %	8/83=9,6 %
Velká odpověď ve 24. měsíci (%)	73/104=70,2 %	3/12=25 %
Velká odpověď v 84. měsíci (%)	102/116=87,9 %	3/4=75 %

* p<0,001, Fischerův test významnosti

** procenta molekulární odpovědi jsou založená na dostupných vzorcích

Kritéria hematologické odpovědi (všechny odpovědi byly potvrzeny po ≥ 4 týdnech): Leukocyty < 10 x 10^9/l, trombocyty < 450 x 10^9/l, myelocyty+metamyelocyty < 5 % v krvi, žádné blasty a promyelocyty v krvi, basofily < 20 %, žádné extramedulární postižení

Kriteria cytogenetické odpovědi: kompletní (0 % Ph+ metafáze), parciální (1–35 %), malá (36–65 %) nebo minimální (66–95 %). Velká odpověď (0–35 %) kombinuje obě odpovědi - kompletní a parciální.

Kritéria velké molekulární odpovědi: v periferní krvi ≥ 3-logaritmové snížení množství Bcr-Abl transkriptů (měřeno pomocí testu kvantitativní polymerázové řetězové reakce (PCR) reverzní transkriptázy v reálném čase) proti standardizované výchozí hodnotě.

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

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

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

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

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

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

Chronická fáze, selhání léčby interferonem
532 dospělých pacientů bylo léčeno úvodní dávkou 400 mg. Pacienti byli rozděleni do tří hlavních kategorií: hematologické selhání (29 %), cytogenetické selhání (35 %), nebo intolerance interferonu (36 %). Medián doby, po kterou pacienti užívali předchozí léčbu IFN v dávce ≥ 25 x 10^6 IU/týden, byl 14 měsíců a všichni byli v pozdní chronické fázi, medián doby od diagnózy byl 32 měsíců. Základním parametrem účinnosti ve studii byla míra velké cytogenetické odpovědi (kompletní a parciální odpověď, 0 až 35 % Ph+ metafází v kostní dřeni).

V této studii dosáhlo 65 % pacientů velké cytogenetické odpovědi, která byla kompletní u 53 % (potvrzeno 43 %) pacientů (tabulka 3). Kompletní hematologické odpovědi bylo dosaženo u 95 % pacientů.

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

Základním parametrem účinnosti byl výskyt hematologické odpovědi, udávaný jako buď kompletní hematologická odpověď, žádný průkaz leukemie (tj. vymizení blastů z kostní dřeně a krve, ale bez úplné obnovy periferní krve jako při kompletní odpovědi), nebo návrat do chronické fáze CML. Potvrzené hematologické odpovědi bylo dosaženo u 71,5 % pacientů (tabulka 3). Důležité je, že 27,7 % pacientů dosáhlo také hlavní cytogenetické odpovědi, která byla kompletní u 20,4 % (potvrzena u 16 %) pacientů. U pacientů léčených dávkou 600 mg, byl aktuální odhad mediánu přežití bez progrese 22,9 měsíců a celkového přežití 42,5 měsíce.

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

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

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

Tabulka 3 Odpovědi ve studiích dospělých pacientů s CML

	Studie 0110 37měsíční data Chronická fáze, IFN selhání (n=532)	Studie 0109 40,5měsíční data Akcelerovaná fáze (n=235)	Studie 0102 38měsíční data Myeloidní blastická krize (n=260)
	% pacientů ($CI_{95\%}$)		
Hematologická odpověď[1] Kompletní hematologická odpověď (CHR) Bez průkazu leukemie (NEL) Návrat do chronické fáze (RTC)	95 % (92,3–96,3) 95 % Neaplikovatelné Neaplikovatelné	71 % (65,3–77,2) 42 % 12 % 17 %	31 % (25,2–36,8) 8 % 5 % 18 %
Velká cytogenetická odpověď[2] Kompletní (Potvrzeno[3]) [95% CI] Parciální	65 % (61,2–69,5) 53 % (43 %) [38,6–47,2] 12 %	28 % (22,0–33,9) 20 % (16 %) [11,3–21,0] 7 %	15 % (11,2–20,4) 7 % (2 %) [0,6–4,4] 8 %

[1] Kritéria hematologické odpovědi (všechny odpovědi byly potvrzeny za ≥ 4 týdny):
CHR Studie 0110 [Počet leukocytů < 10 x 10^9/l, trombocyty < 450 x 10^9/l, myelocyty+metamyelocyty < 5 % v krvi, žádné blasty ani promyelocyty v krvi, basofily < 20 %, žádné extramedulární postižení] a ve studiích 0102 a 0109 [ANC ≥ 1,5 x 10^9/l, trombocyty ≥ 100 x 10^9/l, žádné blasty v krvi, BM blasty < 5 % a žádné extramedulární postižení]
NEL stejná kritéria jako pro CHR ale ANC ≥ 1 x 10^9/l a trombocyty ≥ 20 x 10^9/l (0102 a 0109 pouze)
RTC < 15 % blastů v BM a PB, < 30 % blastů+promyelocytů v BM a PB, < 20 % basofilů v PB, žádné jiné extramedulární postižení než ve slezině a játrech (pouze pro 0102 a 0109).
BM = kostní dřeň, PB = periferní krev
[2] Kritéria cytogenetické odpovědi:
Velká odpověď se skládá jak z kompletní tak i parciální odpovědi: kompletní (0% Ph+ metafáze), parciální (1–35 %)
[3] Kompletní cytogenetická odpověď potvrzena druhým cytogenetickým hodnocením kostní dřeně provedeným nejméně jeden měsíc po počátečním vyšetření kostní dřeně.

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

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

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

Klinické studie u Ph+ ALL

Nově diagnostikovaná Ph+ ALL
V kontrolované studii (ADE10), ve které byl porovnáván imatinib s indukční chemoterapií u 55 nově diagnostikovaných pacientů ve věku 55 let a starších, imatinib podávaný jako monoterapie navodil významně vyšší výskyt kompletních hematologických odpovědí než chemoterapie (96,3 % vs. 50 %; p=0,0001). Podání imatinibu jako záchranné terapie pacientům, kteří neodpovídali na chemoterapii nebo jejichž odpověď na chemoterapii byla nedostatečná, vedlo u 9 pacientů (81,8 %) z celkového počtu 11 pacientů k dosažení kompletní hematologické odpovědi. Tento klinický účinek byl po 2 týdnech léčby spojen s vyšší redukcí bcr-abl transkriptů u pacientů léčených imatinibem než v rameni s chemoterapií (p=0,02). Po fázi indukce všichni pacienti dostávali imatinib a konsolidační chemoterapii (viz tabulka 4) a po 8 týdnech byly hladiny bcr-abl transkriptů stejné v obou ramenech. Jak se očekávalo na základě designu studie, nebyl pozorován žádný rozdíl v době trvání remise, v přežití bez známek onemocnění nebo celkovém přežití, ačkoliv pacienti s kompletní molekulární odpovědí a trvajícím minimálním reziduálním onemocněním měli lepší výsledek, pokud šlo o dobu trvání remise (p=0,01) a přežití bez známek onemocnění (p=0,02).

Výsledky pozorované ve skupině 211 nově diagnostikovaných pacientů s Ph+ ALL ve čtyřech nekontrolovaných klinických studiích (AAU02, ADE04, AJP01 a AUS01) jsou shodné s výsledky popsanými výše. Podávání imatinibu v kombinaci s indukční chemoterapií (viz tabulka 4) vedlo k dosažení kompletní hematologické odpovědi u 93 % (147 ze 158 hodnotitelných pacientů) a k dosažení velké cytogenetické odpovědi u 90 % (19 z 21 hodnotitelných pacientů). Výskyt kompletní molekulární odpovědi byl 48 % (49 ze 102 hodnotitelných pacientů). Ve dvou studiích (AJP01 a AUS01) přežití bez známek onemocnění (DFS) a celkové přežití (OS) konstantně převyšovaly 1 rok a tyto výsledky byly lepší oproti historickým kontrolám. (DFS p<0,001; OS p<0,0001).

Tabulka 4 Chemoterapeutický režim používaný v kombinaci s imatinibem

Studie ADE10	
Prefáze	DEX 10 mg/m^2 perorálně, den 1-5; CP 200 mg/m^2 i.v., den 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekálně, den 1
Indukce remise	DEX 10 mg/m^2 perorálně, den 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., den 7, 14; IDA 8 mg/m^2 i.v. (0,5 h), den 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m^2 i.v.(1 h) den 1; Ara-C 60 mg/m^2 i.v., den 22-25, 29-32
Konsolidační terapie I, III, V	MTX 500 mg/m^2 i.v. (24 h), den 1, 15; 6-MP 25 mg/m^2 perorálně, den 1-20
Konsolidační terapie II, IV	Ara-C 75 mg/m^2 i.v. (1 h), den 1-5; VM26 60 mg/m^2 i.v. (1 h), den 1-5
Studie AAU02	
Indukční terapie (*de novo* Ph+ ALL)	daunorubicin 30 mg/m^2 i.v., den 1-3, 15-16; VCR 2 mg celková dávka i.v., den 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m^2 i.v., den 1, 8; prednison 60 mg/m^2 perorálně, den 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m^2 perorálně, den 1-28; MTX 15 mg intratekálně, den 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekálně, den 1, 8, 15, 22; methylprednisolon 40 mg intratekálně, den 1, 8, 15, 22
Konsolidace (*de novo* Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m^2/12 h i.v.(3 h), den 1-4; mitoxantron 10 mg/m^2 i.v. den 3-5; MTX 15 mg intratekálně, den 1; methylprednisolon 40 mg intratekálně, den 1
Studie ADE04	
Prefáze	DEX 10 mg/m^2 perorálně, den 1-5; CP 200 mg/m^2 i.v., den 3-5; MTX 15 mg intratekálně, den 1
Indukční terapie I	DEX 10 mg/m^2 perorálně, den 1-5; VCR 2 mg i.v., den 6, 13, 20; daunorubicin 45 mg/m^2 i.v., den 6-7, 13-14
Indukční terapie II	CP 1 g/m^2 i.v. (1 h), den 26, 46; Ara-C 75 mg/m^2 i.v. (1 h), den 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m^2 perorálně, den 26-46
Konsolidační terapie	DEX 10 mg/m^2 perorálně, den 1-5; vindesin 3 mg/m^2 i.v., den 1; MTX 1,5 g/m^2 i.v. (24 h), den 1; etoposid 250 mg/m^2 i.v. (1 h) den 4-5; Ara-C 2x 2 g/m^2 i.v. (3 h, q 12 h), den 5
Studie AJP01	
Indukční terapie	CP 1,2 g/m^2 i.v. (3 h), den 1; daunorubicin 60 mg/m^2 i.v. (1 h), den 1-3; vinkristin 1,3 mg/m^2 i.v., den 1, 8, 15, 21; prednisolon 60 mg/m^2/den perorálně
Konsolidační terapie	Alternativní chemoterapeutický postup: vysoká dávka chemoterapie s MTX 1 g/m^2 i.v. (24 h), den 1, a Ara-C 2 g/m^2 i.v. (q 12 h), den 2-3, po 4 cyklech
Udržovací terapie	VCR 1,3 g/m^2 i.v., den 1; prednisolon 60 mg/m^2 perorálně, den 1-5

Studie AUS01	
Indukční-konsolidační terapie	Hyper-CVAD režim: CP 300 mg/m^2 i.v. (3 h, q 12 h), den 1-3; vinkristin 2 mg i.v., den 4, 11; doxorubicin 50 mg/m^2 i.v. (24 h), den 4; DEX 40 mg/den po dnech 1-4 a 11-14, střídavě s MTX 1 g/m^2 i.v. (24 h), den 1, Ara-C 1 g/m^2 i.v. (2 h, q 12 h), den 2-3 (celkově 8 léčebných cyklů)
Udržovací terapie	VCR 2 mg i.v. měsíčně po dobu 13 měsíců; prednisolon 200 mg perorálně, 5 dnů za měsíc po dobu 13 měsíců
Všechny léčebné režimy zahrnují podávání kortikosteroidů kprofylaxi postižení CNS.	
Ara-C: cytosin arabinosid; CP: cyklofosfamid; DEX: dexamethason; MTX: methotrexát; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: teniposid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenózně	

Pediatrická populace
Do otevřené, multicentrické, nerandomizované studie I2301 fáze III se sekvenčními kohortami bylo zařazeno celkem 93 pediatrických, dospívajících a mladých dospělých pacientů (od 1 do 22 let věku) s Ph+ ALL, kteří byli léčeni Glivecem (340 mg/m^2/den) v kombinaci s intenzivní chemoterapií po indukční terapii. Glivec byl podáván intermitentně v kohortách 1-5 s prodlužujícím se trváním a časnějším zahájením léčby Glivecem; kohorta 1 používala nejnižší intenzitu a kohorta 5 používala nejvyšší intenzitu Glivecu (nejdelší trvání ve dnech s kontinuálním dávkováním Glivecu již během prvních léčebných cyklů chemoterapie). Kontinuální denní časná expozice Glivecem v průběhu léčby v kombinaci s chemoterapií u pacientů v kohortě 5 (n=50) zlepšila 4leté přežití bez příhody (EFS) v porovnání s historickými kontrolami (n=120), které používaly standardní chemoterapii bez Glivecu (69,6 % oproti 31,6 %). Odhadované 4leté celkové přežití v pacientské kohortě 5 bylo 83,6 % v porovnání s 44,8% u historické kontroly. 20 pacientům z 50 (40 %) v kohortě 5 byla provedena transplantace hematopoetických kmenových buněk.

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

Konsolidační blok 1 (3 týdny)	VP-16 (100 mg/m^2/den, i.v.): dny 1-5 ifosfamid (1,8 g/m^2/den, i.v.): dny 1-5 MESNA (360 mg/m^2/dávka q3h, x 8 dávek/den, i.v.): dny 1-5 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dny 6-15 nebo do ANC > 1500 po dosažení nejnižší hodnoty i.t. léčba methotrexátem (přizpůsobená věku): POUZE den 1 Trojnásobná i.t. léčba (přizpůsobená věku): den 8, 15
Konsolidační blok 2 (3 týdny)	methotrexát (5 g/m^2 v průběhu 24 hodin, i.v.): den 1 leukovorin (75 mg/m^2 ve 36. hodině, i.v.; 15 mg/m^2 i.v. nebo p.o. q6h x 6 dávek)iii: dny 2 a 3 Trojnásobná i.t. léčba (přizpůsobená věku): den 1 ARA-C (3 g/m^2/dávku q 12 h x 4, i.v.): dny 2 a 3 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dny 4-13 nebo do ANC > 1500 po dosažení nejnižší hodnoty
Reindukční blok 1 (3 týdny)	VCR (1,5 mg/m^2/den, i.v.): dny 1, 8, a 15 DAUN (45 mg/m^2/den jako bolus, i.v.): dny 1 a 2 CPM (250 mg/m^2/dávku q12h x 4 dávky, i.v.): dny 3 a 4 PEG-ASP (2500 IU/m^2, i.m.): den 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dny 5-14 nebo do ANC > 1500 po dosažení nejnižší hodnoty Trojnásobná i.t. léčba (přizpůsobená věku): dny 1 a 15 DEX (6 mg/m^2/den, p.o.): dny 1-7 a 15-21

Intenzifikační blok 1 (9 týdnů)	methotrexát (5 g/m^2 v průběhu 24 hodin, i.v.): dny 1 a 15 leukovorin (75 mg/m^2 ve 36. hodině, i.v.; 15 mg/m^2 i.v. nebo p.o. q6h x 6 dávek)iii: dny 2, 3, 16, a 17 Trojnásobná i.t. léčba (přizpůsobená věku): dny 1 a 22 VP-16 (100 mg/m^2/den, i.v.): dny 22-26 CPM (300 mg/m^2/den, i.v.): dny 22-26 MESNA (150 mg/m^2/den, i.v.): dny 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dny 27-36 nebo do ANC > 1500 po dosažení nejnižší hodnoty ARA-C (3 g/m^2, q12h, i.v.): dny 43, 44 L-ASP (6000 IU/m^2, i.m.): den 44
Reindukční blok 2 (3 týdny)	VCR (1,5 mg/m^2/den, i.v.): dny 1, 8 a 15 DAUN (45 mg/m^2/den jako bolus, i.v.): dny 1 a 2 CPM (250 mg/m^2/dávku q12h x 4 dávky, i.v.): dny 3 a 4 PEG-ASP (2500 IU/m^2, i.m.): den 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dny 5-14 nebo do ANC > 1500 po dosažení nejnižší hodnoty Trojnásobná i.t. léčba (přizpůsobená věku): dny 1 a 15 DEX (6 mg/m^2/den, p.o.): dny 1-7 a 15-21
Intenzifikační blok 2 (9 týdnů)	methotrexát (5 g/m^2 v průběhu 24 hodin, i.v.): dny 1 a 15 leukovorin (75 mg/m^2 ve 36. hodině, i.v.; 15 mg/m^2 i.v. nebo p.o. q6h x 6 dávek)iii: dny 2, 3, 16 a 17 Trojnásobná i.t. léčba (přizpůsobená věku): dny 1 a 22 VP-16 (100 mg/m^2/den, i.v.): dny 22-26 CPM (300 mg/m^2/den, i.v.): dny 22-26 MESNA (150 mg/m^2/den, i.v.): dny 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dny 27-36 nebo do ANC > 1500 post nadir ARA-C (3 g/m^2, q12h, i.v.): dny 43, 44 L-ASP (6000 IU/m^2, i.m.): den 44
Udržovací terapie (8týdenní cykly) Cykly 1–4	MTX (5 g/m^2 v průběhu 24 hodin, i.v.): den 1 leukovorin (75 mg/m^2 ve 36. hodině, i.v.; 15 mg/m^2 i.v. nebo p.o. q6h x 6 dávek)iii: dny 2 a 3 Trojnásobná i.t. léčba (přizpůsobená věku): dny 1, 29 VCR (1,5 mg/m^2, i.v.): dny 1, 29 DEX (6 mg/m^2/den p.o.): dny 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m^2/den, p.o.): dny 8-28 methotrexát (20 mg/m^2/týden, p.o.): dny 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m^2, i.v.): dny 29-33 CPM (300 mg/m^2, i.v.): dny 29-33 MESNA i.v. dny 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dny 34-43
Udržovací terapie (8týdenní cykly) Cyklus 5	Ozařování krania (pouze cyklus 5) 12 Gy v 8 frakcích pro všechny pacienty s CNS1 a CNS2 v diagnóze 18 Gy v 10 frakcích pro pacienty s CNS3 v diagnóze VCR (1,5 mg/m^2/den, i.v.): dny 1, 29 DEX (6 mg/m^2/den, p.o.): dny 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m^2/den, p.o.): dny 11-56 (Vysazení 6-MP během 6-10 dní ozařování krania počínaje prvním dnem cyklu 5. Započněte léčbu 6-MP první den po dokončení ozařování krania.) methotrexát (20 mg/m^2/týden, p.o.): dny 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

Udržovací terapie (8týdenní cykly) Cykly 6-12	VCR (1,5 mg/m^2/den, i.v.): dny 1, 29 DEX (6 mg/m^2/den, p.o.): dny 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m^2/den, p.o.): dny 1-56 methotrexát (20 mg/m^2/týden, p.o.): dny 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = stimulační faktor pro granulocytární řadu leukocytů, VP-16 = etoposid, MTX = methotrexát, i.v. = intravenózní, s.c. = subkutánní, i.t. = intratekální, p.o. = perorální, i.m. = intramuskulární, ARA-C = cytarabin, CPM = cyklofosfamid, VCR = vinkristin, DEX = dexamethason, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E.Coli L-ASP = L-asparagináza, PEG-ASP = PEG asparagináza, MESNA= natrium-2-sulfanylethan -1- sulfonát, iii= nebo pokud je hladina MTX do < 0,1 μM, q6h = každých 6 hodin, Gy= Gray

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

Recidivující/refrakterní Ph+ ALL

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

Klinické studie u MDS/MPD

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

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

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

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

Klinické studie u HES/CEL

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

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

Klinické studie u pacientů s inoperabilním a/nebo metastatickým GIST

Jedna otevřená, randomizovaná nekontrolovaná mezinárodní studie fáze II byla provedena u pacientů s inoperabilním nebo metastatickým maligním gastrointestinálním stromálním nádorem (GIST). Do studie bylo zařazeno 147 pacientů a randomizováno užívat buď 400 mg nebo 600 mg jednou denně perorálně po dobu až 36 měsíců. Tito pacienti byli ve věku od 18 až 83 let a byla u nich stanovena diagnóza Kit-pozitivní maligní GIST, který byl inoperabilní a/nebo metastazující. Rutinně bylo prováděno imunohistochemické vyšetření pomocí Kit protilátek (A-4502, králičí polyklonální antisérum, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) metodou nalezení antigenu podle analýzy avidin-biotin-peroxidázového komplexu.

Primární průkaz účinnosti byl založen na míře objektivní odpovědi. U nádorů byla vyžadována měřitelnost v alespoň jednom ložisku onemocnění a charakter odpovědi byl založen na kriteriích Southwestern Oncology Group (SWOG). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 6.

Tabulka 6 Nejlepší odpovědi nádoru ve studii STIB2222 (GIST)

Nejlepší odpověď	Všechny dávky (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Kompletní odpověď	1 (0,7)
Parciální odpověď	98 (66,7)
Stabilní onemocnění	23 (15,6)
Progresivní onemocnění	18 (12,2)
Nehodnotitelé	5 (3,4)
Neznámo	2 (1,4)

Nebyly nalezeny rozdíly v míře odpovědí mezi dvěma skupinami s rozdílným dávkováním. Významný počet pacientů, kteří měli stabilní onemocnění v době interim analýzy, dosáhl částečné odpovědi při delší léčbě (medián doby sledování 31 měsíců). Medián času do odpovědi byl 13 týdnů (95% CI 12–23). Medián času do selhání léčby u pacientů s odpovědí byl 122 týdnů (95% CI 106–147), zatímco v celé studijní populaci to byly 84 týdny (95% CI 71–109). Medián celkového přežití nebyl dosažen. Odhad pro přežití po 36 měsících sledování podle Kaplan-Meiera je 68 %.

Ve dvou klinických studiích (studie B2222 a studie S0033) byla denní dávka Glivecu zvyšována na 800 mg u pacientů, u kterých onemocnění progredovalo při nižších denních dávkách 400 nebo 600 mg. Denní dávka byla zvýšena na 800 mg u celkově 103 pacientů; 6 pacientů dosáhlo po zvýšení dávky částečné odpovědi a u 21 pacientů došlo ke stabilizaci onemocnění, což představuje klinický prospěch 26 %. Z dostupných bezpečnostních dat nevyplývá, že by zvýšení dávky na 800 mg denně u pacientů s progresí onemocnění při nižších dávkách 400 mg nebo 600 mg denně mělo vliv na bezpečnostní profil Glivecu.

Klinické studie u adjuvantní léčby GIST

Glivec byl studován v adjuvantní léčbě v multicentrické, dvojitě slepé, prospektivní, placebem kontrolované studii fáze III (Z9001), která zahrnovala 773 pacientů. Věkové rozmezí pacientů bylo 18 až 91 let. Byli zařazeni pacienti s histologickou diagnózou primárního GIST s imunochemicky potvrzenou expresí Kit proteinu a velikostí nádoru ≥ 3 cm v maximálním rozměru, s úplnou makroskopickou resekcí primárního GIST během 14-70 dnů před zařazením do studie. Po resekci primárního GIST byli pacienti randomizováni do jednoho ze dvou ramen: Glivec podávaný v dávkách 400 mg/den nebo odpovídající placebo po dobu jednoho roku.

Primárním cílovým parametrem studie bylo přežití bez návratu onemocnění (RFS) definované jako doba od data randomizace do data návratu onemocnění nebo smrti z jakékoli příčiny.

Glivec významně prodloužil RFS, ve skupině s Glivecem bylo po dobu 38 měsíců bez návratu onemocnění 75 % pacientů, oproti 20 měsícům u pacientů ve skupině s placebem (95% CI, [30-nelze určit]; respektive[14-nelze určit]); (relativní riziko = 0,398 [0,259 – 0,610], p< 0,0001). Po jednom roce byl celkový RFS významně lepší pro Glivec (97,7 %) oproti placebu (82,3 %), (p< 0,0001). Riziko recidivy onemocnění tak bylo sníženo o přibližně 89 % v porovnání s placebem (relativní riziko = 0,113 [0,049 – 0,264]).

Riziko recidivy u pacientů po operaci primárního GIST nádoru bylo retrospektivně vyhodnoceno na základě těchto prognostických faktorů: velikost nádoru, mitotický index, umístění nádoru. Hodnoty mitotického indexu byly dostupné pro 556 ze 713 pacientů intention-to-treat (ITT) populace. Výsledky analýzy podskupin podle klasifikace rizika Národního ústavu zdraví USA (NIH) a Ústavu patologie ozbrojených sil USA (AFIP) jsou shrnuty v tabulce 7. Nebyl pozorován přínos ve skupině s nízkým a velmi nízkým rizikem. Nebyl pozorován přínos pro celkové přežití.

Tabulka 7 Souhrn analýz RFS studie Z9001podle klasifikace rizika NIH and AFIP

Kritéria rizika	**Stupeň rizika**	**% pacientů**	**Počet příhod / Počet pacientů**	**Celkové relativní riziko (95 %CI)***	**Míra RFS (%)**	
					12 měsíců	**24 měsíců**
			Glivec vs placebo		**Glivec vs placebo**	**Glivec vs placebo**
NIH	Nízké	29,5	0/86 vs. 2/90	N.E.	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Střední	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Vysoké	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Velmi nízké	20,7	0/52 vs. 2/63	N.E.	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Nízké	25,0	2/70 vs. 0/69	N.E.	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Střední	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Vysoké	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

* včetně follow-up periody; NE – nelze určit

Druhá multicentrická otevřená studie fáze III (SSG XVIII/AIO) porovnávala výsledky léčby Glivecem v dávce 400 mg/den po dobu 12 měsíců oproti 36 měsícům u pacientů po chirurgické resekci GIST a s jedním z následujících parametrů: průměr tumoru > 5 cm a počet mitóz > 5/50 zorných polí ve velkém zvětšení (high power fields, HPF) nebo průměr tumoru > 10 cm a jakýkoli počet mitóz nebo tumor jakékoli velikosti s počtem mitóz > 10/50 HPF nebo tumory s rupturou do peritonální dutiny. Ve studii bylo randomizováno a informovaný souhlas podepsalo celkem 397 pacientů (199 pacientů v rameni s 12měsíční léčbou a 198 pacientů v rameni s 36měsíční léčbou), jejichž průměrný věk byl 61 let (rozmezí 22 až 84 let). Medián doby sledování byl 54 měsíců (od data randomizace do data ukončení), s celkovou dobou 83 měsíců mezi prvním randomizovaným pacientem a ukončením studie.

Primárním cílovým parametrem účinnosti studie bylo přežití bez návratu onemocnění (RFS) definované jako doba od data randomizace do data návratu onemocnění nebo smrti z jakékoli příčiny.

36měsíční léčba Glivecem významně prodlužila RFS oproti 12měsíční léčbě Glivecem (s celkovým poměrem rizik (HR) = 0,46 [0,32, 0,65], p<0,0001) (tabulka 8, obrázek 1).

Třicet šest měsíců léčby Glivecem významně prodloužilo celkové přežití (OS) v porovnání s 12 měsíci léčby Glivecem (HR = 0,45 [0,22; 0,89], p=0,0187) (tabulka 8, obrázek 2).

Déletrvající léčba (> 36 měsíců) může prodloužit dobu do výskytu dalších recidiv; vliv těchto zjištění na celkové přežití nicméně zůstává neznámý.

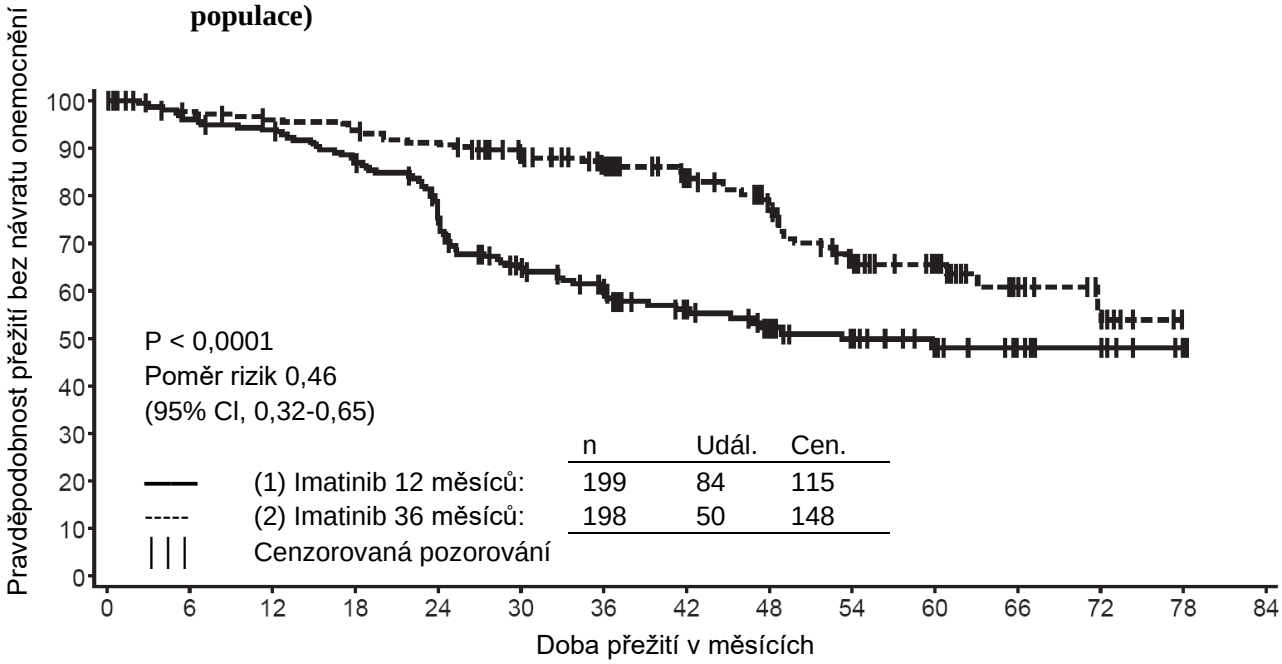
Celkový počet úmrtí byl 25 v rameni s 12měsíční léčbou a 12 v rameni s 36měsíční léčbou.

36měsíční léčbou imatinibem bylo dosaženo lepších výsledků oproti 12měsíční léčbě v ITT analýze, t.j. zahrnující celou studijní populaci. V plánované analýze podskupin podle typu mutace byl poměr rizika přežití bez rekurence pro 36měsíční léčbu pacientů s mutací exonu 11 0,35 [95% CI: 0,22, 0,56]. Pro jiné podskupiny s méně častými mutacemi nelze z důvodu nízkého počtu sledovaných případů vyvodit žádné závěry.

Tabulka 8 12měsíční a 36měsíční léčba Glivecem (studie SSGXVIII/AIO)

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

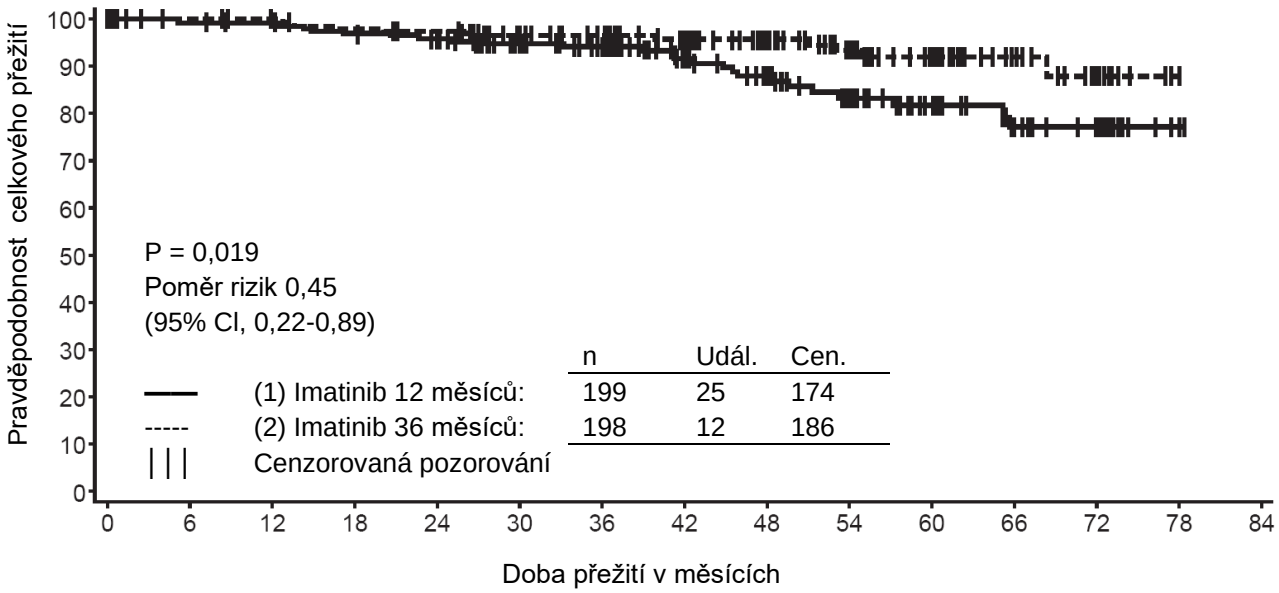
Obrázek 1 Odhad primárního přežití bez návratu onemocnění podle Kaplan-Meiera (ITT populace)



V riziku: Události

(1)	199:0	182:8	177:12	163:25	137:46	105:65	88:72	61:77	49:81	36:83	27:84	14:84	10:84	2:84	0:84
(2)	198:0	189:5	184:8	181:11	173:18	152:22	133:25	102:29	82:35	54:46	39:47	21:49	8:50	0:50	

Obrázek 2 Odhad celkového přežití podle Kaplan-Meiera (ITT populace)



V riziku: Události

(1)	199:0	190:2	188:2	183:6	176:8	156:10	140:11	105:14	87:18	64:22	46:23	27:25	20:25	2:25	0:25
(2)	198:0	196:0	192:0	187:4	184:5	164:7	152:7	119:8	100:8	76:10	56:11	31:11	13:12	0:12	

U pediatrických pacientů s c-Kit pozitivním GIST nebyly provedeny kontrolované klinické studie. V 7 publikacích bylo hlášeno sedmnáct (17) pacientů s GIST (s Kit nebo bez Kit a s mutacemi PDGFR nebo bez mutací PDGFR). Věk těchto pacientů se pohyboval v rozmezí 8 až 18 let a imatinib byl podáván adjuvantně i pro metastatické onemocnění v dávkách v rozmezí 300 až 800 mg denně. U většiny léčených pacientů s GIST nebyla k dispozici data potvrzující c-kit nebo mutace PDGFR, což mohlo vést k různým klinickým výsledkům.

Klinické studie u DFSP

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika Glivecu

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

Absorpce

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

Distribuce

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

Biotransformace

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

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

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

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

Eliminace

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

Farmakokinetika v plazmě

Po perorálním podání zdravým dobrovolníkům byl $t_{½}$ přibližně 18 hodin, to znamená, že podávání jednou denně je dostačující. Zvyšování průměrné hodnoty AUC se stoupající dávkou bylo lineární a závislé na dávce v rozmezí dávek 25–1 000 mg imatinibu po perorálním podání. Po opakovaném podání nebyly při dávkování jednou denně nalezeny změny v kinetice imatinibu a akumulace v rovnovážném stavu činila 1,5–2,5násobek.

Farmakokinetika u pacientů s GIST

U pacientů s GIST byla v rovnovážném stavu při stejné dávce (400 mg denně) 1,5krát vyšší expozice než ta, která byla pozorována u pacientů s CML. Na základě předběžné analýzy farmakokinetiky v populaci pacientů s GIST zde byly nalezeny tři proměnné (albumin, bílé krvinky a bilirubin), které měly statisticky významnou souvislost s farmakokinetikou imatinibu. Snížení hodnot albuminu bylo příčinou poklesu clearance (CL/f); a vyšší hodnoty počtu bílých krvinek vedly ke snížení CL/f. Tato souvislost však není dostatečně výrazná, aby opravňovala k úpravě dávkování. V této skupině pacientů by mohla přítomnost metastáz v játrech mít za následek jaterní insuficienci a redukci metabolismu.

Populační farmakokinetika

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

Farmakokinetika u dětí

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

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

Porucha funkce orgánů

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

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

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

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

Ve studii pre a postnatálního vývoje u potkanů po perorálním podání 45 mg/kg/den byl 14. nebo 15. den zabřeznutí pozorován rudý výtok z vagíny. Při stejné dávce stoupnul počet mrtvě narozených mláďat stejně jako počet uhynulých po narození mezi 0. až 4. dnem. U mláďat z vrhu F_1, byla při stejné dávce nižší průměrná tělesná hmotnost od narození až do usmrcení a počet mláďat ve vrhu byl také snížen. Fertilita F_1 nebyla ovlivněna po dávce 45 mg/kg/den, zatímco počet resorbovaných plodů stoupl a klesl počet živě narozených mláďat. Dle hodnocení No Observed Effect Level (NOEL) byla pro mateřská zvířata a F_1 generaci mláďat bezpečná dávka 15 mg/kg/den (jedna čtvrtina maximální dávky 800 mg u člověka).

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

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

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

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

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

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

Léčivá látka imatinib představuje environmentální ohrožení pro organismy v sedimentu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:
Mikrokrystalická celulosa
Krospovidon
Hypromelosa
Magnesium-stearát
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva tablety:
Červený oxid železitý (E 172)
Žlutý oxid železitý (E 172)
Makrogol
Mastek
Hypromelosa

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Glivec 100 mg potahované tablety

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

Glivec 400 mg potahované tablety

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Glivec 100 mg potahované tablety

PVC/Al blistry
Balení obsahuje 20, 60, 120 nebo 180 potahovaných tablet.

PVDC/Al blistry
Balení obsahuje 60, 120 nebo 180 potahovaných tablet.

Glivec 400 mg potahované tablety

PVDC/Al blistry
Balení obsahuje 10, 30 nebo 90 potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Glivec 100 mg potahované tablety

EU/1/01/198/007
EU/1/01/198/008
EU/1/01/198/011
EU/1/01/198/012
EU/1/01/198/014
EU/1/01/198/015
EU/1/01/198/016

Glivec 400 mg potahované tablety

EU/1/01/198/009
EU/1/01/198/010
EU/1/01/198/013

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. listopadu 2001
Datum posledního prodloužení registrace: 7. listopadu 2006

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

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

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Tvrdé tobolky
Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472, Targu Mures
Rumunsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberk
Německo

Potahované tablety
Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1000
Slovinsko

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDAVA
Trimlini 2D
Lendava, 9220
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberk
Německo

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:
- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Glivec 100 mg tvrdé tobolky
imatinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje imatinibum 100 mg (jako imatinibi mesilas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

24 tvrdých tobolek
48 tvrdých tobolek
96 tvrdých tobolek
120 tvrdých tobolek
180 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Užívejte pouze podle doporučení lékaře.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/01/198/002	24 tobolek
EU/1/01/198/003	48 tobolek
EU/1/01/198/004	96 tobolek
EU/1/01/198/005	120 tobolek
EU/1/01/198/006	180 tobolek

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Glivec 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Glivec 100 mg tobolky
imatinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Glivec 100 mg potahované tablety
imatinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje imatinibum 100 mg (jako imatinibi mesilas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

20 potahovaných tablet
60 potahovaných tablet
120 potahovaných tablet
180 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Užívejte pouze podle doporučení lékaře.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/01/198/007	20 tablet (PVC/Al blistry)
EU/1/01/198/008	60 tablet (PVC/Al blistry)
EU/1/01/198/011	120 tablet (PVC/Al blistry)
EU/1/01/198/012	180 tablet (PVC/Al blistry)
EU/1/01/198/014	60 tablet (PVDC/Al blistry)
EU/1/01/198/015	120 tablet (PVDC/Al blistry)
EU/1/01/198/016	180 tablet (PVDC/Al blistry)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Glivec 100 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Glivec 100 mg tablety
imatinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

PAPÍROVÁ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Glivec 400 mg potahované tablety
imatinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje imatinibum 400 mg (jako imatinibi mesilas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

10 potahovaných tablet
30 potahovaných tablet
90 potahovaných tablet

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání. Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Užívejte pouze podle doporučení lékaře.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/01/198/009	10 tablet
EU/1/01/198/010	30 tablet
EU/1/01/198/013	90 tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Glivec 400 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTRY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Glivec 400 mg tablety
imatinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Novartis Europharm Limited

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Glivec 100 mg tvrdé tobolky
imatinibum

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je Glivec a k čemu se používá

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

Glivec se používá k léčbě dospělých a dětí s:

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

Glivec se také používá k léčbě dospělých s:

- **Myelodysplatickým/myeloproliferativním onemocněním (MDS/MPD).** Jde o skupinu onemocnění krve, u kterých některé bílé krvinky začnou růst nekontrolovaně. Glivec tlumí růst těchto buněk u určitého podtypu těchto onemocnění.
- **Syndromem hypereozinofilie (HES) a/nebo chronickou eozinofilní leukemií (CEL).** Jsou to krevní onemocnění, při nichž určité krvinky (nazvané eozinofily) začnou růst nekontrolovaně. Glivec tlumí růst těchto buněk u určitého podtypu těchto onemocnění.
- **Zhoubnými, stromálními nádory zažívacího traktu (GIST).** GIST je nádorové onemocnění žaludku a střev. Vzniká nekontrolovaným růstem podpůrné tkáně těchto orgánů.
- **Dermatofibrosarkomem protuberans (DFSP).** DFSP je nádorové onemocnění podkožní tkáně, při kterém některé buňky začnou růst nekontrolovaně. Glivec tlumí růst těchto buněk.

V následujícím textu této příbalové informace budeme pro tato onemocnění používat zkratky

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

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Glivec užívat

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

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

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

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

Jestliže si myslíte, že můžete být alergický(á) ale nejste si tím jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Upozornění a opatření
Před užitím Glivecu se poraďte se svým lékařem:
- jestliže máte nebo jste v minulosti měl(a) potíže s játry, ledvinami nebo se srdcem
- jestliže užíváte levothyroxine, protože Vám byla odstraněna štítná žláza.
- pokud jste někdy měl (a) infekční hepatitidu B (žloutenka typu B) nebo toto onemocnění máte v současné době. Přípravek Glivec může hepatitidu B znovu aktivovat, což může v některých případech vést k úmrtí. Před zahájením léčby lékař pacienty pečlivě vyšetří s ohledem na možný výskyt známek této infekce.
- jestliže se u Vás během léčby přípravkem Glivec objeví modřiny, krvácení, horečka, únava a zmatenost, kontaktujte svého lékaře. Může to být známka poškození krevních cév známá jako trombotická mikroangiopatie (TMA).

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

Během užívání přípravku Glivec můžete být citlivější na sluneční záření. Je důležité, abyste používal(a) ochranný oděv a opalovací krém s vysokým ochranným faktorem proti slunečnímu záření (OF). Tato bezpečnostní opatření jsou platná i pro děti.

Pokud začnete velmi rychle přibývat na váze **během léčby Glivecem, sdělte to ihned svému lékaři**. Glivec může způsobit zadržování vody ve Vašem těle (závažnou retenci tekutin).

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

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

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

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

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

Těhotenství, kojení a plodnost
- Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.
- Užívání Glivecu během těhotenství se nedoporučuje, pokud to není nezbytně nutné, protože může poškodit Vaše dítě. Lékař Vám vysvětlí možná rizika užívání Glivecu během těhotenství.
- Ženám, které by mohly otěhotnět, se doporučuje během léčby a po dobu 15 dnů po ukončení léčby účinná antikoncepce.
- Během léčby a po dobu 15 dnů po ukončení léčby přípravkem Glivec nekojte, protože to může poškodit Vaše dítě.
- Pacienti, kteří se obávají o svou plodnost během užívání Glivecu, by se měli poradit se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Při užívání tohoto léku můžete pociťovat závrať nebo ospalost nebo se objeví rozmazané vidění. Pokud se to stane, neřiďte nebo neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, dokud se nebudete opět cítit dobře.

3. Jak se Glivec užívá

Váš lékař Vám předepsal Glivec, protože máte závažné onemocnění. Glivec Vám může pomoci v boji s tímto onemocněním.

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

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

Kolik Glivecu máte užívat

Použití u dospělých
Lékař Vám přesně sdělí, kolik tobolek Glivecu máte užívat.

– **Jestliže jste léčen(a) pro CML:**
Podle stavu Vašeho onemocnění je obvyklá počáteční dávka 400 mg nebo 600 mg.
  - **400 mg** užitých jako 4 tobolky **jednou** denně
  - **600 mg** užitých jako 6 tobolek **jednou** denně.

– **Jestliže jste léčen(a) pro GIST:**
Počáteční dávka je 400 mg užitá jako 4 tobolky **jednou** denně.

Pro CML a GIST Vám může lékař podle odpovědi na léčbu předepsat vyšší nebo nižší dávky. Jestliže je Vaše denní dávka 800 mg (8 tobolek), měl(a) byste užívat 4 tobolky ráno a 4 tobolky večer.

– **Jestliže jste léčen(a) pro Ph-pozitivní ALL:**
Počáteční dávka je 600 mg užitá jako 6 tobolek **jednou** denně.

– **Jestliže jste léčen(a) pro MDS/MPD:**
Počáteční dávka je 400 mg užitá jako 4 tobolky **jednou** denně.

– **Jestliže jste léčen(a) pro HES/CEL:**
Počáteční dávka je 100 mg užitá jako jedna tobolka **jednou** denně. Podle Vaší odpovědi na léčbu může lékař zvážit zvýšení dávky na 400 mg užitých jako 4 tobolky **jednou** denně.

– **Jestliže jste léčen(a) pro DFSP:**
Dávka je 800 mg denně (8 tobolek), užitá jako 4 tobolky ráno a 4 tobolky večer.

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

Kdy a jak užívat Glivec
- **Glivec užívejte s jídlem.** Můžete tak předejít žaludečním potížím při užívání Glivecu.
- **Tobolky polykejte celé a zapijte je velkou sklenicí vody.** Tobolky neotevírejte ani nedrťte, pokud nemáte potíže s polykáním (např. u dětí).
- Pokud nejste schopný(á) tobolku spolknout, můžete ji otevřít a rozpustit prášek ve sklenici neperlivé vody nebo jablečného džusu.
- Jestliže jste žena a jste těhotná, nebo můžete být těhotná a otevíráte tobolky, musíte s obsahem manipulovat velmi opatrně, abyste zabránila kontaktu s kůží a očima nebo vdechnutí. Po otevření tobolky si okamžitě umyjte ruce.

Jak dlouho se Glivec užívá
Glivec užívejte denně tak dlouho, jak Vám lékař sdělí.

Jestliže jste užil(a) více Glivecu, než jte měl(a)
Jestliže jste nedopatřením užil(a) příliš mnoho tobolek, sdělte to **ihned svému lékaři.** Můžete potřebovat lékařskou pomoc. Vezmětě balení léku s sebou.

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Jsou obvykle lehké až středně těžké.

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

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí) **nebo časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):
- Rychlý nárůst tělesné hmotnosti. Glivec může způsobit zadržování vody v těle (závažná retence tekutin).
- Příznaky infekce, jako je horečka, silná zimnice, bolest v krku nebo vředy v ústech. Glivec může snižovat počet bílých krvinek v krvi, a tak u Vás může snáze dojít k infekci.
- Neočekávané krvácení nebo výskyt modřin (bez toho, abyste se poranil(a)).

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí) **nebo vzácné nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí):
- Bolest na hrudi, nepravidelný srdeční tep (známky srdečních potíží).
- Kašel, ztížené nebo bolestivé dýchání (známky plicních potíží).
- Točení hlavy, závratě nebo mdloby (známky nízkého krevního tlaku).
- Nevolnost (pocit na zvracení) se ztrátou chuti k jídlu, tmavě zabarvená moč, žloutnutí kůže nebo očního bělma (známky jaterních potíží).
- Vyrážka, červená kůže s puchýřky na rtech, očích, kůži nebo v ústech, olupování kůže, horečka, vystouplá červená nebo nachová místa na kůži, svědění, pocit pálení, puchýřkovitá vyrážka (známky kožních potíží).
- Silná bolest břicha, krev ve zvratcích, stolici nebo v moči, černá stolice (známky potíží zažívacího traktu).
- Závažný pokles výdeje moči, pocit žízně (známky potíží ledvin).
- Nevolnost (pocit na zvracení) s průjmem a zvracením, bolest břicha nebo horečka (známky střevních potíží).
- Silná bolest hlavy, slabost nebo ochrnutí končetin nebo obličeje, potíže s mluvením, náhlá ztráta vědomí (známky potíží nervového systému jako je krvácení nebo otoky uvnitř lebky/mozku).
- Bledá kůže, pocit únavy a dušnost a tmavá moč (známky nízkého množství červených krvinek).
- Bolest očí nebo zhoršené vidění, krvácení do očí.
- Bolest kostí nebo kloubů (známky osteonekrózy).
- Puchýře na kůži nebo sliznicích (známky pemfigu).
- Necitlivé nebo studené prsty na rukou i nohou (známky Raynaudova syndromu).
- Náhlé otoky a zčervenání kůže (známky kožní infekce zvané celulitida).
- Potíže se sluchem.
- Svalová slabost a svalové křeče s abnormálním srdečním rytmem (známky změn hladiny draslíku v krvi).
- Podlitiny.
- Bolest břicha s nevolností (pocit na zvracení).
- Svalové křeče s horečkou, červenohnědou močí, bolestí svalů nebo svalovou ochablostí (známky svalových potíží).
- Bolest v oblasti pánve někdy spojená s pocitem na zvracení a zvracením, s neočekávaným vaginálním (poševním) krvácením, pocit závrati, nebo mdloby z důvodu nízkého krevního tlaku (známky potíží s vaječníky nebo dělohou).
- Pocit na zvracení, dušnost, nepravidelný srdeční tep, zakalená moč, únava a/nebo kloubní potíže spojené s neobvyklými výsledky laboratorních testů (např. vysoká hladina draslíku, kyseliny močové a vápníku a nízké hladiny fosforu v krvi).
- Krevní sraženiny v malých cévách (trombotická mikroangiopatie).

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

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

Jiné nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):
- Bolest hlavy nebo pocit únavy.
- Nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, průjem nebo porucha zažívání.
- Vyrážka.
- Svalové křeče nebo bolest kloubů, svalů a kostí během užívání přípravku Glivec nebo po ukončení léčby.
- Otoky, jako např. otoky kolem kotníků nebo oteklé oči.
- Zvýšení tělesné hmotnosti.

Pokud se kterýkoli z těchto nežádoucích účinků objeví v závažné formě, **oznamte to svému lékaři**.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):
- Nechutenství, ztráta tělesné hmotnosti nebo porucha chuti k jídlu.
- Pocit závratě a slabosti.
- Potíže se spánkem (nespavost).
- Výtok z očí se svěděním, zarudnutí a otoky (zánět spojivek), zvýšená produkce slz nebo neostré vidění.
- Krvácení z nosu.
- Bolest nebo zduření břicha, nadýmání, pálení žáhy nebo zácpa.
- Svědění.
- Neobvyklá ztráta vlasů nebo jejich prořídnutí.
- Znecitlivění rukou nebo nohou.
- Vředy v ústech.
- Bolesti kloubů s otoky.
- Sucho v ústech, suchá kůže nebo suché oči.
- Snížená nebo zvýšená citlivost kůže.
- Návaly horka, zimnice nebo noční pocení.

Pokud se kterýkoli z těchto nežádoucích účinků objeví v závažné formě, **sdělte to svému lékaři**.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):
- Bolestivé červené bulky na kůži, bolest kůže, zarudnutí kůže (zánět tukové tkáně pod kůží).
- Kašel, rýma nebo ucpaný nos, pocit tíhy nebo bolesti při stlačení oblasti nad očima nebo po stranách nosu, ucpaný nos, kýchání, bolest v krku, s bolestí hlavy nebo bez ní (známky infekce horních cest dýchacích).
- Silná bolest hlavy pociťovaná jako pulzující bolest nebo pocit pulzování, obvykle na jedné straně hlavy a často doprovázená pocitem na zvracení, zvracením a citlivostí na světlo nebo zvuk (známky migrény).
- Příznaky podobné chřipce (chřipka).
- Bolest nebo pocit pálení při močení, zvýšená tělesná teplota, bolest v tříslech nebo v oblasti pánve, červená nebo hnědá nebo zakalená moč (známky infekce močových cest).
- Bolest a otoky kloubů (známky artralgie).
- Neustálý pocit smutku a ztráty zájmu, který Vám brání ve vykonávání běžných činností (známky deprese).
- Pocit strachu a obav spolu s fyzickými příznaky, jako je bušení srdce, pocení, třes, sucho v ústech (známky úzkosti).
- Spavost/ospalost/nadměrný spánek.
- Třes (tremor).
- Zhoršení paměti.
- Silné nutkání hýbat nohama (syndrom neklidných nohou).
- Sluchové vjemy (např. zvonění, hučení) v uších, které nemají žádný vnější zdroj (tinitus).
- Vysoký krevní tlak (hypertenze).
- Říhání.
- Zánět rtů.
- Obtížné polykání.
- Zvýšené pocení.
- Změna barvy kůže.
- Lámavé nehty.
- Červené pupínky nebo pupínky s bílou hlavičkou kolem kořínků vlasů, případně s bolestí, svěděním nebo pocitem pálení (známky zánětu vlasových folikulů, nazývaných také folikulitida).
- Kožní vyrážka s odlupováním nebo olupováním (exfoliativní dermatitida).
- Zvětšení prsou (může se objevit u mužů nebo žen).
- Tupá bolest a/nebo pocit tíhy ve varlatech nebo podbříšku, bolest při močení, pohlavním styku nebo ejakulaci, krev v moči (známky otoku varlat).
- Neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci (erektilní dysfunkce).
- Silná nebo nepravidelná menstruace.
- Potíže s dosažením/udržením sexuálního vzrušení.
- Snížená sexuální touha.
- Bolest bradavek.
- Celkový pocit nemoci (malátnost).
- Virová infekce, jako je opar.
- Bolest dolní části zad způsobená poruchou ledvin.
- Zvýšená frekvence močení.
- Zvýšená chuť k jídlu.
- Bolest nebo pocit pálení v horní části břicha a/nebo hrudníku (pálení žáhy), pocit na zvracení, zvracení, kyselý reflux, pocit plnosti a nadýmání, černě zbarvená stolice (známky žaludečního vředu).
- Ztuhlost kloubů a svalů.
- Abnormální výsledky laboratorních testů.

Pokud se kterýkoli z těchto nežádoucích účinků objeví v závažné formě, **sdělte to svému lékaři**.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí):
- Zmatenost.
- Záchvat s křečemi doprovázený poruchou vědomí (konvulze).
- Změna barvy nehtů.

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit):
- Zčervenání a/nebo otoky dlaní rukou a chodidel, které mohou být doprovázené pocitem brnění a pálení.
- Bolestivé a/nebo puchýřovité kožní léze.
- Zpomalení růstu u dětí a dospívajících.

Pokud se kterýkoli z těchto nežádoucích účinků objeví v závažné formě, **sdělte to svému lékaři**.

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

5. Jak Glivec uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“.
- Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
- Nepoužívejte, jestliže je obal poškozený nebo zaznamenáte známky jeho porušení.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Glivec obsahuje
- Léčivou látkou je imatinibi mesilas. Jedna tobolka Glivecu obsahuje imatinibum 100 mg (jako imatinibi mesilas).
- Dalšími složkami jsou mikrokrystalická celulosa, krospovidon, magnesium-stearát a koloidní bezvodý oxid křemičitý. Tobolka je složena z želatiny, červeného oxidu železitého (E 172), žlutého oxidu železitého (E 172) a oxidu titaničitého (E 171). Tiskařský inkoust je složen z červeného oxidu železitého (E 172) a šelaku.

Jak Glivec vypadá a co obsahuje toto balení
Glivec 100 mg tvrdé tobolky jsou oranžové až šedooranžové a označené „NVR SI“. Obsahují bílý až žlutý prášek.

Dodává se v balení, které obsahuje 24, 48, 96, 120 nebo 180 tobolek, ale na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti.

Držitel rozhodnutí o registraci
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

Výrobce
Sandoz S.R.L.
Str. Livezeni nr. 7A
540472, Targu Mures
Rumunsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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

Příbalová informace: informace pro uživatele

Glivec 100 mg potahované tablety
Glivec 400 mg potahované tablety
imatinibum

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je Glivec a k čemu se používá

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

Glivec se používá k léčbě dospělých a dětí s:

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

Glivec se také používá k léčbě dospělých s:

- **Myelodysplatickým/myeloproliferativním onemocněním (MDS/MPD).** Jde o skupinu onemocnění krve, u kterých některé bílé krvinky začnou růst nekontrolovaně. Glivec tlumí růst těchto buněk u určitého podtypu těchto onemocnění.
- **Syndromem hypereozinofilie (HES) a/nebo chronickou eozinofilní leukemií (CEL).** Jsou to krevní onemocnění, při nichž určité krvinky (nazvané eozinofily) začnou růst nekontrolovaně. Glivec tlumí růst těchto buněk u určitého podtypu těchto onemocnění.
- **Zhoubnými, stromálními nádory zažívacího traktu (GIST).** GIST je nádorové onemocnění žaludku a střev. Vzniká nekontrolovaným růstem podpůrné tkáně těchto orgánů.
- **Dermatofibrosarkomem protuberans (DFSP).** DFSP je nádorové onemocnění podkožní tkáně, při kterém některé buňky začnou růst nekontrolovaně. Glivec tlumí růst těchto buněk.

V následujícím textu této příbalové informace budeme pro tato onemocnění používat zkratky

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

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Glivec užívat

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

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

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

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

Jestliže si myslíte, že můžete být alergický(á) ale nejste si tím jistý(á), poraďte se se svým lékařem.

Upozornění a opatření
Před užitím Glivecu se poraďte se svým lékařem:
- jestliže máte nebo jste v minulosti měl(a) potíže s játry, ledvinami nebo se srdcem
- jestliže užíváte levothyroxin, protože Vám byla odstraněna štítná žláza.
- pokud jste někdy měl (a) infekční hepatitidu B (žloutenka typu B) nebo toto onemocnění máte v současné době. Přípravek Glivec může hepatitidu B znovu aktivovat, což může v některých případech vést k úmrtí. Před zahájením léčby lékař pacienty pečlivě vyšetří s ohledem na možný výskyt známek této infekce.
- jestliže se u Vás během léčby přípravkem Glivec objeví modřiny, krvácení, horečka, únava a zmatenost, kontaktujte svého lékaře. Může to být známka poškození krevních cév známá jako trombotická mikroangiopatie (TMA).

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

Během užívání přípravku Glivec můžete být citlivější na sluneční záření. Je důležité, abyste používal(a) ochranný oděv a opalovací krém s vysokým ochranným faktorem proti slunečnímu záření (OF). Tato bezpečnostní opatření jsou platná i pro děti.

Pokud začnete velmi rychle přibývat na váze **během léčby Glivecem, sdělte to ihned svému lékaři**. Glivec může způsobit zadržování vody ve Vašem těle (závažnou retenci tekutin).

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

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

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

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

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

Těhotenství, kojení a plodnost
- Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.
- Užívání Glivecu během těhotenství se nedoporučuje, pokud to není nezbytně nutné, protože může poškodit Vaše dítě. Lékař Vám vysvětlí možná rizika užívání Glivecu během těhotenství.
- Ženám, které by mohly otěhotnět, se doporučuje během léčby a po dobu 15 dnů po ukončení léčby účinná antikoncepce.
- Během léčby a po dobu 15 dnů po ukončení léčby přípravkem Glivec nekojte, protože to může poškodit Vaše dítě.
- Pacienti, kteří se obávají o svou plodnost během užívání Glivecu, by se měli poradit se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů
Při užívání tohoto léku můžete pociťovat závrať nebo ospalost nebo se objeví rozmazané vidění, Pokud se to stane, neřiďte nebo neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, dokud se nebudete opět cítit dobře.

3. Jak se Glivec užívá

Váš lékař Vám předepsal Glivec, protože máte závažné onemocnění. Glivec Vám může pomoci v boji s tímto onemocněním.

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

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

Kolik Glivecu máte užívat

Použití u dospělých
Lékař Vám přesně sdělí, kolik tablet Glivecu máte užívat.

- **Jestliže jste léčen(a) pro CML:**
  Podle stavu Vašeho onemocnění je obvyklá počáteční dávka **400 mg** nebo **600 mg** užitých **jednou** denně.

- **Jestliže jste léčen(a) pro GIST:**
  Počáteční dávka je 400 mg užitá **jednou** denně.

Pro CML a GIST Vám může lékař podle odpovědi na léčbu předepsat vyšší nebo nižší dávky. Jestliže je Vaše denní dávka 800 mg, měl(a) byste užívat 400 mg ráno a 400 mg večer.

- **Jestliže jste léčen(a) pro Ph-pozitivní ALL:**
  Počáteční dávka je 600 mg užitá **jednou** denně.

- **Jestliže jste léčen(a) pro MDS/MPD:**
  Počáteční dávka je 400 mg užitá **jednou** denně.

- **Jestliže jste léčen(a) pro HES/CEL:**
  Počáteční dávka 100 mg užitá **jednou** denně. Podle Vaší odpovědi na léčbu může lékař zvážit zvýšení dávky na 400 mg užité **jednou** denně.

- **Jestliže jste léčen(a) pro DFSP:**
  Dávka je 800 mg denně užitá jako 400 mg ráno a 400 mg večer.

Dávka 400 mg může být užita jako 1 tableta o síle 400 mg nebo 4 tablety o síle 100 mg.
Dávka 600 mg může být užita jako 1 tableta o síle 400 mg plus 2 tablety o síle 100 mg nebo jako 1 tableta o síle 400 mg plus polovina 1 tablety o síle 400 mg.

Tablety je možné rozdělit na polovinu rozlomením podél půlicí rýhy.

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

Kdy a jak užívat Glivec
- **Glivec užívejte s jídlem.** Můžete tak předejít žaludečním potížím při užívání Glivecu.
- **Tablety polykejte celé a zapijte je velkou sklenicí vody.**

Jestliže nemůžete tablety polykat celé, můžete je rozpustit ve sklenici neperlivé vody nebo v jablečném džusu.
- Použijte přibližně 50 ml pro každou 100mg tabletu nebo 200 ml pro každou 400mg tabletu.
- Míchejte lžící, dokud se tablety zcela nerozpustí.
- Když je tableta rozpuštěná, vypijte ihned celý obsah sklenice. Stopy rozpuštěných tablet mohou zůstat na sklenici.

Jak dlouho se Glivec užívá
Glivec užívejte denně tak dlouho, jak Vám lékař sdělí.

Jestliže jste užil(a) více Glivecu, než jste měl(a)
Jestliže jste nedopatřením užil(a) příliš mnoho tablet, sdělte to **ihned svému lékaři.** Můžete potřebovat lékařskou pomoc. Vezměte balení léku s sebou.

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Jsou obvykle lehké až středně těžké.

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

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí) **nebo časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):
- Rychlý nárůst tělesné hmotnosti. Glivec může způsobit zadržování vody v těle (závažná retence tekutin).
- Příznaky infekce, jako je horečka, silná zimnice, bolest v krku nebo vředy v ústech. Glivec může snižovat počet bílých krvinek v krvi, a tak u Vás může snáze dojít k infekci.
- Neočekávané krvácení nebo výskyt modřin (bez toho, abyste se poranila(a)).

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí) **nebo vzácné nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 z 1000 lidí):
- Bolest na hrudi, nepravidelný srdeční tep (známky srdečních potíží).
- Kašel, ztížené nebo bolestivé dýchání (známky plicních potíží).
- Točení hlavy, závratě nebo mdloby (známky nízkého krevního tlaku).
- Nevolnost (pocit na zvracení), se ztrátou chuti k jídlu, tmavě zabarvená moč, žloutnutí kůže nebo očního bělma (známky jaterních potíží).
- Vyrážka, červená kůže s puchýřky na rtech, očích, kůži nebo v ústech, olupování kůže, horečka, vystouplá červená nebo nachová místa na kůži, svědění, pocit pálení, puchýřkovitá vyrážka (známky kožních potíží).
- Silná bolest břicha, krev ve zvratcích, stolici nebo v moči, černá stolice (známky potíží zažívacího traktu).
- Závažný pokles výdeje moči, pocit žízně (známky potíží ledvin).
- Nevolnost (pocit na zvracení) s průjmem a zvracením, bolest břicha nebo horečka (známky střevních potíží).
- Silné bolesti hlavy, slabost nebo ochromení končetin nebo obličeje, potíže s mluvením, náhlá ztráta vědomí (příznaky potíží nervového systému jako je krvácení nebo otoky uvnitř lebky/mozku).
- Bledá kůže, pocit únavy a dušnost a tmavá moč (známky nízkého množství červených krvinek).
- Bolest očí nebo zhoršené vidění, krvácení do očí.
- Bolest kostí nebo kloubů (známky osteonekrózy).
- Puchýře na kůži nebo sliznicích (známky pemfigu).
- Necitlivé nebo studené prsty na rukou i nohou (známky Raynaudova syndromu).
- Náhlé otoky a zčervenání kůže (známky kožní infekce zvané celulitida).
- Potíže se sluchem.
- Svalová slabost a svalové křeče s abnormálním srdečním rytmem (známky změn hladiny draslíku v krvi).
- Podlitiny.
- Bolest břicha s nevolností (pocit na zvracení).
- Svalové křeče s horečkou, červenohnědou močí, bolestí svalů nebo svalovou ochablostí (známky svalových potíží).
- Bolest v oblasti pánve někdy spojená s pocitem na zvracení a zvracením, s neočekávaným vaginálním (poševním) krvácením, pocit závrati, nebo mdloby z důvodu nízkého krevního tlaku (známky potíží s vaječníky nebo dělohou).
- Pocit na zvracení, dušnost, nepravidelný srdeční tep, zakalená moč, únava a/nebo kloubní potíže spojené s neobvyklými výsledky laboratorních testů (např. vysoká hladina draslíku, kyseliny močové a vápníku a nízké hladiny fosforu v krvi).
- Krevní sraženiny v malých cévách (trombotická mikroangiopatie).

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

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

Jiné nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí):
- Bolest hlavy nebo pocit únavy.
- Nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, průjem nebo porucha zažívání.
- Vyrážka.
- Svalové křeče nebo bolest kloubů, svalů a kostí během užívání přípravku Glivec nebo po ukončení léčby.
- Otoky, jako např. otoky kolem kotníků nebo oteklé oči.
- Zvýšení tělesné hmotnosti.

Pokud se kterýkoli z těchto nežádoucích účinků objeví v závažné formě, **oznamte to svému lékaři**.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 lidí):
- Nechutenství, ztráta tělesné hmotnosti nebo porucha chuti k jídlu.
- Pocit závratě a slabosti.
- Potíže se spánkem (nespavost).
- Výtok z očí se svěděním, zarudnutí a otoky (zánět spojivek), zvýšená produkce slz nebo neostré vidění.
- Krvácení z nosu.
- Bolest nebo zduření břicha, nadýmání, pálení žáhy nebo zácpa.
- Svědění.
- Neobvyklá ztráta vlasů nebo jejich prořídnutí.
- Znecitlivění rukou nebo nohou.
- Vředy v ústech.
- Bolesti kloubů s otoky.
- Sucho v ústech, suchá kůže nebo suché oči.
- Snížená nebo zvýšená citlivost kůže.
- Návaly horka, zimnice nebo noční pocení.

Pokud se kterýkoli z těchto nežádoucích účinků objeví v závažné formě, **sdělte to svému lékaři**.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí):
- Bolestivé červené bulky na kůži, bolest kůže, zarudnutí kůže (zánět tukové tkáně pod kůží).
- Kašel, rýma nebo ucpaný nos, pocit tíhy nebo bolesti při stlačení oblasti nad očima nebo po stranách nosu, ucpaný nos, kýchání, bolest v krku, s bolestí hlavy nebo bez ní (známky infekce horních cest dýchacích).
- Silná bolest hlavy pociťovaná jako pulzující bolest nebo pocit pulzování, obvykle na jedné straně hlavy a často doprovázená pocitem na zvracení, zvracením a citlivostí na světlo nebo zvuk (známky migrény).
- Příznaky podobné chřipce (chřipka).
- Bolest nebo pocit pálení při močení, zvýšená tělesná teplota, bolest v tříslech nebo v oblasti pánve, červená nebo hnědá nebo zakalená moč (známky infekce močových cest).
- Bolest a otoky kloubů (známky artralgie).
- Neustálý pocit smutku a ztráty zájmu, který Vám brání ve vykonávání běžných činností (známky deprese).
- Pocit strachu a obav spolu s fyzickými příznaky, jako je bušení srdce, pocení, třes, sucho v ústech (známky úzkosti).
- Spavost/ospalost/nadměrný spánek.
- Třes (tremor).
- Zhoršení paměti.
- Silné nutkání hýbat nohama (syndrom neklidných nohou).
- Sluchové vjemy (např. zvonění, hučení) v uších, které nemají žádný vnější zdroj (tinitus).
- Vysoký krevní tlak (hypertenze).
- Říhání.
- Zánět rtů.
- Obtížné polykání.
- Zvýšené pocení.
- Změna barvy kůže.
- Lámavé nehty.
- Červené pupínky nebo pupínky s bílou hlavičkou kolem kořínků vlasů, případně s bolestí, svěděním nebo pocitem pálení (známky zánětu vlasových folikulů, nazývaných také folikulitida).
- Kožní vyrážka s odlupováním nebo olupováním (exfoliativní dermatitida).
- Zvětšení prsou (může se objevit u mužů nebo žen).
- Tupá bolest a/nebo pocit tíhy ve varlatech nebo podbříšku, bolest při močení, pohlavním styku nebo ejakulaci, krev v moči (známky otoku varlat).
- Neschopnost dosáhnout nebo udržet erekci (erektilní dysfunkce).
- Silná nebo nepravidelná menstruace.
- Potíže s dosažením/udržením sexuálního vzrušení.
- Snížená sexuální touha.
- Bolest bradavek.
- Celkový pocit nemoci (malátnost).
- Virová infekce, jako je opar.
- Bolest dolní části zad způsobená poruchou ledvin.
- Zvýšená frekvence močení.
- Zvýšená chuť k jídlu.
- Bolest nebo pocit pálení v horní části břicha a/nebo hrudníku (pálení žáhy), pocit na zvracení, zvracení, kyselý reflux, pocit plnosti a nadýmání, černě zbarvená stolice (známky žaludečního vředu).
- Ztuhlost kloubů a svalů.
- Abnormální výsledky laboratorních testů.

Pokud se kterýkoli z těchto nežádoucích účinků objeví v závažné formě, **sdělte to svému lékaři**.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 lidí)
- Zmatenost.
- Záchvat s křečemi doprovázený poruchou vědomí (konvulze).
- Změna barvy nehtů.

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit):
- Zčervenání a/nebo otoky dlaní rukou a chodidel, které mohou být doprovázené pocitem brnění a pálení.
- Bolestivé a/nebo puchýřovité kožní léze.
- Zpomalení růstu u dětí a dospívajících.

Pokud se kterýkoli z těchto nežádoucích účinků objeví v závažné formě, **sdělte to svému lékaři**.

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

5. Jak Glivec uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“.
- Teplota uchovávání
  - Glivec 100 mg potahované tablety: Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.
  - Glivec 400 mg potahované tablety: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.
- Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
- Nepoužívejte, jestliže je obal poškozený nebo zaznamenáte známky jeho porušení.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Glivec obsahuje
- Léčivou látkou je imatinibi mesilas.
  - Jedna 100 mg tableta Glivecu obsahuje imatinibum 100 mg (jako imatinibi mesilas).
  - Jedna 400 mg tableta Glivecu obsahuje imatinibum 400 mg (jako imatinibi mesilas).
- Dalšími složkami jsou mikrokrystalická celulosa, krospovidon, hypromelosa, magnesium-stearát a koloidní bezvodý oxid křemičitý.
- Potahová vrstva tablety je vyrobena z červeného oxidu železitého (E 172), žlutého oxidu železitého (E 172), makrogolu, mastku a hypromelosy.

Jak Glivec vypadá a co obsahuje toto balení
Glivec 100 mg potahované tablety jsou velmi tmavě žluté až hnědooranžové kulaté potahované tablety. Jsou na jedné straně označené „NVR“ a „SA“ s půlicí rýhou na straně druhé.
Glivec 400 mg potahované tablety jsou velmi tmavě žluté až hnědooranžové oválné tablety. Jsou na jedné straně označené „400“ a s půlicí rýhou na straně druhé se „SL“ na každé straně půlicí rýhy.

Glivec 100 mg potahované tablety se dodávájí v baleních, která obsahují 20, 60, 120 nebo 180 tablet.
Glivec 400 mg potahované tablety se dodávají v baleních, která obsahují 10, 30 nebo 90 tablet.
Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti.

Držitel rozhodnutí o registraci
Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irsko

Výrobce
Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovskova Ulica 57
Ljubljana, 1000
Slovinsko

Lek d.d, PE PROIZVODNJA LENDAVA
Trimlini 2D
Lendava, 9220
Slovinsko

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberk
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България
Novartis Bulgaria EOOD
Тел.: +359 2 489 98 28

Česká republika
Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark
Novartis Healthcare A/S
Tlf: +45 39 16 84 00

Deutschland
Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti
SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España
Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

Lietuva
SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg
Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország
Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland
Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge
Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich
Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska
Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

France
Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska
Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος
Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija
SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Portugal
Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România
Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija
Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika
Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland
Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige
Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

United Kingdom (Northern Ireland)
Novartis Ireland Limited
Tel: +44 1276 698370

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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