

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Imatinib Teva B.V. 100 mg potahované tablety

Imatinib Teva B.V. 400 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Imatinib Teva B.V. 100 mg potahované tablety

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

Imatinib Teva B.V. 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

Imatinib Teva B.V. 100 mg potahované tablety

Tmavě žluté až hnědooranžové kulaté potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně. Tableta je označená „IT“ na jedné straně a na každé straně půlicí rýhy je označena „1“. Průměr potahované tablety je přibližně 9 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Imatinib Teva B.V. 400 mg potahované tablety

Tmavě žluté až hnědooranžové podlouhlé potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně. Tableta je označená „IT“ na jedné straně a na každé straně půlicí rýhy je označena „4“. Délka potahované tablety je přibližně 20 mm a šířka je přibližně 10 mm.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Imatinib Teva B.V. je indikován k léčbě

- 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.
- 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 pacientů s Ph+ CML 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-PDGFR α .

Účinek imatinibu na výsledek transplantace kostní dřeně nebyl stanoven.

Imatinib Teva B.V. 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 metastazujícím DFSP, kteří nejsou způsobilí operace.

U dospělých a pediatrických pacientů je účinnost imatinibu hodnocena podle výskytu celkové hematologické a cytogenetické odpovědi a přežívání bez progresu 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 imatinibem u pacientů s MDS/MPD spojeným s přeskupením genu receptoru PDGFR jsou velmi omezené (viz bod 5.1). K dispozici nejsou 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.

Pro dávky 400 mg a vyšší (viz doporučené dávkování níže) jsou dostupné 400mg potahované tablety.

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

Pro pacienty, kteří nemohou polykat celé potahované tablety, je možné rozpustit tabletu ve sklenici neperlivé vody nebo v jablečném džusu. Potřebný počet tablet se vhodí do odpovídajícího množství nápoje (přibližně 50 ml pro 100mg tabletu a 200 ml pro 400mg tabletu) a rozmíchá lžící. Suspenze má být podána ihned po kompletním rozpadnutí tablety (tablet).

Dávkování u CML u dospělých pacientů

U dospělých pacientů v blastické krizi je doporučená dávka přípravku Imatinib Teva B.V. 600 mg/den. Blastická krize je definována počtem blastů $\geq 30\%$ v krvi nebo kostní dřeni nebo extramedulárním postižením jiným než hepatosplenomegalií.

Trvání léčby: V klinických studiích pokračovala léčba imatinibem do progresu onemocnění. Vliv ukončení léčby po dosažení kompletní cytogenetické odpovědi nebyl hodnocen.

U pacientů v blastické krizi je možné zvýšit dávku ze 600 mg na maximum 800 mg (podávané jako 400 mg 2krát denně) 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 má být stanoveno podle plochy tělesného povrchu (mg/m^2). Dávka $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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 $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ denně na $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ denně (nepřekročit celkovou dávku 800 mg) při absenci závažných nežádoucích účinků nebo závažné neutropenie či trombocytopenie nesouvisející s leukémií 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 přípravku Imatinib Teva B.V. 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 imatinibu u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou Ph+ ALL, pokud se podával v dávce 600 mg/den v kombinaci s chemoterapií v indukční fázi, v konsolidační a udržovací fázi po chemoterapii (viz bod 5.1). Délka léčby imatinibem se může lišit s vybraným léčebným programem, ale obecně delší expozice imatinibu přináší lepší výsledek.

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

Dávkování u Ph+ ALL u dětí

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

Dávkování u MDS/MPD

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

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

Dávkování u HES/CEL

U dospělých pacientů s HES/CEL je doporučená dávka přípravku Imatinib Teva B.V. 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 přípravku Imatinib Teva B.V. 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 progresu 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 přípravku Imatinib Teva B.V. 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 přípravku Imatinib Teva B.V. 800 mg/den.

Úprava dávkování kvůli nežádoucím účinkům

Nehematologické nežádoucí účinky

Jestliže se při léčbě imatinibem 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 imatinibem přerušena, dokud se hladiny bilirubinu nevrátí k < 1,5násobku IULN a hladiny transamináz k < 2,5násobku IULN. Léčba imatinibem potom může pokračovat nižšími denními dávkami. U dospělých má být dávka snížena ze 400 mg na 300 mg nebo z 600 mg na 400 mg nebo z 800 mg na 600 mg a u dětí ze 340 na 260 mg/m²/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. Přerušete podávání imatinibu, dokud není ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l a trombocyty ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Obnovte léčbu imatinibem na úroveň předchozí dávky (tj. před závažnými nežádoucími účinky).
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. Přerušete podávání imatinibu, dokud není ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l a trombocyty ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Obnovte léčbu imatinibem 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 imatinibem 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. Přerušete podávání imatinibu, dokud není ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l a trombocyty ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Obnovte léčbu imatinibem na úroveň předchozí dávky (tj. před závažnými nežádoucími účinky).

		3. V případě opakování ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/nebo trombocytů < 50 x 10 ⁹ /l, opakujte bod 1 léčbu imatinibem obnovte sníženou dávkou 260 mg/m ² .
CML v blastické krizi a Ph+ ALL (zahajovací 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 imatinibu 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 imatinibu 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 (zahajovací 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 imatinibu 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 imatinibu dokud není ANC ≥ 1 x 10 ⁹ /l a trombocyty ≥ 20 x 10 ⁹ /l, potom obnovte léčbu dávkou 200 mg/m ² .
DFSP (dávka 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/nebo trombocyty < 50 x 10 ⁹ /l	1. Přerušte podávání imatinibu, dokud není ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l a trombocyty ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Obnovte léčbu imatinibem v dávce 600 mg. 3. V případě opakování ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/nebo trombocytů < 50 x 10 ⁹ /l, opakujte krok 1 a léčbu imatinibem obnovte se sníženou dávkou 400 mg.
ANC = absolutní počet neutrofilů ^a výskyt alespoň po 1 měsíci léčby		

Zvláštní populace

Použití u dětí

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

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

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 jako zahajovací dávka použita minimální doporučená 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 imatinib podáván společně s jinými léčivými přípravky, je možné očekávat lékové interakce. Při užívání imatinibu s inhibitory proteáz, azolovými antimykotiky, některými makrolidy (viz bod 4.5), substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým 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 imatinibu a potenciálně zvyšovat riziko selhání léčby. Proto se má zabránit souběžnému užívání silných induktorů CYP3A4 a imatinibu (viz bod 4.5).

Hypotyreóza

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

Hepatotoxicita

Imatinib je metabolizován převážně játry a pouze 13 % je vylučováno ledvinami. U pacientů s dysfunkcí jater (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 imatinib. 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 imatinibu, 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 imatinibu 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 metastazujícím 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 Imatinib Teva B.V. ukončena.

Syndrom nádorového rozpadu

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

Laboratorní testy

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

U pacientů užívajících imatinib 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 poruchou funkce ledvin se má podávat minimální zahajovací dávka. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin 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. Dlouhodobé účinky prodloužené léčby imatinibem na růst dětí nejsou známy. Proto je doporučeno pečlivé sledování růstu dětí léčených imatinibem (viz bod 4.8).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé látky, které mohou zvyšovat koncentraci imatinibu v plazmě

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

Léčivé látky, které mohou snižovat koncentraci imatinibu v plazmě

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

Léčivé látky, jejichž koncentrace v plazmě může být ovlivněna imatinibem

Imatinib zvyšuje průměrnou C_{max} simvastatinu 2krát a AUC simvastatinu (CYP3A4 substrát) 3,5krát, což znamená, že je CYP3A4 inhibován imatinibem. Při podávání imatinibu se substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým oknem se proto doporučuje opatrnost (např. cyklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanyl, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel a chinidin). Imatinib může zvyšovat plazmatickou koncentraci jiných léků metabolizovaných CYP3A4 (např. triazolo-benzodiazepinů, dihydropyridinových blokátorů kalciových kanálů, některých inhibitorů HMG-CoA reductázy, 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 imatinib inhibuje aktivitu izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450 v koncentraci podobné té, která ovlivňuje aktivitu CYP3A4. Imatinib v dávce 400 mg dvakrát denně působil inhibičně na metabolismus metoprololu zprostředkovaný CYP2D6; došlo ke zvýšení C_{max} a AUC metoprololu o přibližně 23 % (90% CI [1,16-1,30]). Zdá se, že při souběžném podávání imatinibu se substráty CYP2D6 není nutno upravovat dávkování, doporučuje se však věnovat zvýšenou pozornost substrátům CYP2D6 s úzkým terapeutickým oknem, jako je např. metoprolol. U pacientů léčených metoprololem je nutno zvážit klinické monitorování.

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

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

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

U pacientů s Ph⁺ ALL existují klinické zkušenosti souběžného podávání imatinibu a chemoterapie (viz bod 5.1), avšak lékové interakce mezi imatinibem a chemoterapeutickými režimy nejsou dobře známy. Nežádoucí účinky imatinibu jako jaterní toxicita, myelosuprese a další se mohou zvyšovat, 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 imatinib užívá v kombinaci.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

K dispozici jsou omezené údaje o podávání imatinibu těhotným ženám. Po uvedení přípravku na trh byly u žen užívajících imatinib hlášeny případy spontánních potratů a vrozených vad u narozených

děti. Studie na zvířatech však prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro plod není známo. Imatinib lze v těhotenství použít, pouze pokud je to nezbytně nutné. Pokud je během těhotenství užíván, pacientka musí být informována o možném riziku pro plod.

Kojení

O vylučování imatinibu do mateřského mléka jsou jen omezené informace. Studie 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 známy, nemají ženy užívající imatinib kojit.

Fertilita

Fertilita u samců a samic potkanů nebyla v neklinických studiích ovlivněna (viz bod 5.3). Studie u pacientů užívajících imatinib zabývající se jeho účinky na fertilitu a spermatogenezi nebyly provedeny. Pacienti, kteří se obávají o svou fertilitu během léčby imatinibem, se mají 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 akceleraované fázi po selhání léčby interferonem a u 5 % pacientů v blastické krizi po selhání léčby interferonem. U pacientů s GIST bylo podávání hodnoceného léku přerušeno pro nežádoucí účinky související s lékem u 4 % pacientů.

Nežádoucí účinky byly ve všech indikacích podobné, s výjimkou dvou reakcí. U pacientů s CML byla častěji pozorována myelosuprese než u pacientů s GIST, pravděpodobně způsobené základním onemocněním. Ve studii u pacientů s inoperabilním a/nebo metastazujícím 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 imatinibu.

Pokud se imatinib kombinoval s vysokou dávkou chemoterapie u pacientů s Ph+ ALL, byla pozorována přechodná jaterní toxicita ve formě zvýšení transamináz a hyperbilirubinémie. Při použití omezených údajů z bezpečnostních databází se dosud hlášené nežádoucí účinky u dětí shodují se

známým bezpečnostním profilem u dospělých pacientů s Ph+ ALL. Databáze týkající se bezpečnosti u dětí s Ph+ ALL je velmi omezená, i když nebyly zjištěny 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 imatinibu 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 ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

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

Tabulka 1 Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Infekce a infestace	
Méně časté	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngitida, pneumonie ¹ , sinusitida, celulitida, infekce horních cest dýchacích, chřipka, infekce močových cest, gastroenteritida, sepe
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, anémie
Časté	Pancytopenie, febrilní neutropenie
Méně časté	Trombocytémie, lymfopenie, útlum kostní dřeně, eozinofilie, lymfadenopatie
Vzácné	Hemolytická anémie
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, suché oko, rozmazané vidění
Méně časté	Podráždění očí, bolest očí, edém očnice, krvácení do skléry, krvácení do sítnice, blefaritida, makulární edém
Vzácné	Katarakta, glaukom, edém papily
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 poruchy⁴	
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, epistaxe, 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, hematemeze, 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, 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, psoriáza, purpura, hyperpigmentace kůže, bulózní erupce
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)
Není známo	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie*, lichenoidní keratóza*, lichen planus*, toxická epidermální nekrolýza*, poléková vyrážka s eozinofilií a

	systémovými příznaky (DRESS)*
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	Otok kloubů
Méně časté	Kloubní a svalová ztuhlost
Vzácné	Svalová slabost, artritida, rabdomyolýza/myopatie
Není známo	Avaskulární nekróza/nekróza proximálního konce femuru*, 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 corpus luteum/hemoragické ovariální cysty
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 imatinibu 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 pacientů 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 Bolest břicha a gastrointestinální krvácení byly nejčastěji pozorovány u pacientů s GIST.
- 8 Bylo hlášeno několik fatálních případů jaterního selhání a jaterních nekrosů.
- 9 Po uvedení na trh byla hlášena muskuloskeletální bolest a to během nebo po ukončení léčby imatinibem.
- 10 Muskuloskeletární bolest 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.

Změny hodnot laboratorních vyšetření

Hematologie

U CML byly cytopenie, zvláště neutropenie a trombocytopenie, shodným nálezem ve všech studiích, s nárůstem 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 byl obvykle v rozmezí od 2 do 3 týdnů a trombocytopenie od 3 do 4 týdnů. Tyto příhody je možné obvykle zvládnout buď snížením dávky nebo přerušením léčby imatinibem, ale ve vzácných případech mohou vést k trvalému přerušení léčby. U pediatrických pacientů s CML byla nejčastějším pozorovaným hematologickým nežádoucím účinkem cytopenie stupně 3 nebo 4, která zahrnovala neutropenii, trombocytopenii a anémii. Většinou se objevily během prvních několika měsíců léčby.

Ve studii u pacientů s inoperabilním a/nebo metastazujícím GIST byl popsán stupeň 3 anémie 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 imatinibem byly hlášeny spontánně a v literatuře. V případě předávkování má 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

1 200 mg až 1 600 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 mg až 3 200 mg (dosáhlo až 3 200 mg denně po dobu 6 dnů): Slabost, myalgie, zvýšená hodnota kreatinfosfokinázy, zvýšená hodnota bilirubinu, gastrointestinální bolest.

6 400 mg (jednorázová 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 g až 10 g (jednorázová dávka): Bylo hlášené zvracení a gastrointestinální bolest.

Pediatrická populace

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory proteinkináz ATC kód: L01XE01

Mechanismus účinku

Imatinib je nízkomolekulární inhibitor tyrosinkinázy, který účinně inhibuje aktivitu Bcr-Abl tyrosinkinázy (TK) a dalších receptorových tyrosinkináz: Kit, receptor pro růstový faktor kmenových buněk (SCF, stem cell factor) kódovaný protoonkogenem c-Kit, receptory diskoidinové domény (DDR1 a 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 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 imatinibu je založena na výskytu celkové hematologické a cytologické odpovědi a doby přežití bez progresu onemocnění. Nejsou k dispozici kontrolované klinické studie, které by demonstrovaly klinický přínos, jako je zlepšení projevů onemocnění nebo prodloužení doby přežití.

U pacientů s pozitivním Philadelphia chromozomem (Ph+) s pokročilou CML ve fázi blastické krize byla provedena velká, mezinárodní, otevřená, nekontrolovaná studie fáze II. 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.

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 („předlčení 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.

Primárním parametrem účinnosti bylo dosažení hematologické odpovědi, popisované buď jako kompletní hematologická odpověď, žádný průkaz leukemie (tj. clearance blastů z kostní dřeně a krve, ovšem bez plného ozdravení periferní krve jako u kompletní odpovědi), 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). Výskyt odpovědi byl 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 předlčených 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 2 Odpovědi dospělých pacientů v CML studii

	Studie 0102 38měsíční data Myeloidní blastická krize ($n=260$)
	% pacientů (CI95%)
Hematologická odpověď ¹	31 % (25,2-36,8)
Kompletní hematologická odpověď (CHR)	8 %
Bez průkazu leukemie (NEL)	5 %
Návrat do chronické fáze (RTC)	18 %
Velká cytogenetická odpověď ²	15 % (11,2-20,4)
Kompletní	7 %
(Potvrzeno ³) [95% CI]	(2 %) [0,6-4,4]
Parciální	8 %
¹ Kritéria hematologické odpovědi (všechny odpovědi byly potvrzeny za ≥ 4 týdny): CHR: ve studii 0102 [$ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocyty $\geq 100 \times 10^9/l$, žádné blasty v krvi, BM blasty < 5 % a žádné extramedulární postižení] NEL stejná kritéria jako pro CHR ale $ANC \geq 1 \times 10^9/l$ a trombocyty $\geq 20 \times 10^9/l$ 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 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.	

Pediatrickí pacienti: 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 imatinibu 260 mg/m²/den (n=5), 340 mg/m²/den (n=9), 440 mg/m²/den (n=7) a 570 mg/m²/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 imatinibem 340 mg/m²/den bez přerušení při absenci dávku limitující toxicity. Léčba imatinibem vyvolala rychlou odpověď u nově diagnostikovaných dětských pacientů s CML s CHR 78 % po 8 týdnech léčby. 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 imatinibem 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 3) a po 8 týdnech byly hladiny bcr-abl transkriptů stejné v obou ramenech. Jak se očekávalo na základě designu studie, nebyl pozorován žádný rozdíl v době trvání remise, v přežití bez známek onemocnění nebo celkovém přežití, ačkoli pacienti s kompletní molekulární odpovědí a trvajícím minimálním reziduálním onemocněním měli lepší výsledek, pokud šlo o dobu trvání remise (p=0,01) a přežití bez známek onemocnění (p=0,02).

Výsledky pozorované ve skupině 211 nově diagnostikovaných pacientů s Ph+ ALL ve čtyřech nekontrolovaných klinických studiích (AAU02, ADE04, AJP01 a AUS01) jsou shodné s výsledky popsány výše. Podávání imatinibu v kombinaci s indukční chemoterapií (viz tabulka 3) vedlo k dosažení kompletní hematologické odpovědi u 93 % (147 ze 158 hodnotitelných pacientů) a k dosažení velké cytogenetické odpovědi u 90 % (19 z 21 hodnotitelných pacientů). Výskyt kompletní molekulární odpovědi byl 48 % (49 z 102 hodnotitelných pacientů). Ve dvou studiích (AJP01 a AUS01) přežití bez známek onemocnění (DFS) a celkové přežití (OS) konstantně převyšovaly 1 rok a tyto výsledky byly lepší oproti historickým kontrolám. (DFS p<0,001; OS p<0,0001).

Tabulka 3 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 (<i>de novo</i> 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 (<i>de novo</i> 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 terpaie	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: cyklofosamid; DEX: dexamethason; MTX: methotrexát; 6-MP: merkaptopurin; VM26: teniposid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenózně	

Pediatrickí pacienti

Do otevřené, multicentrické, nerandomizované studie I2301 fáze III se sekvenčními kohortami bylo zařazeno celkem 93 pediatrických, dospívajících a mladých dospělých pacientů (od 1 do 22 let věku) s Ph+ ALL, kteří byli léčeni imatinibem (340 mg/m²/den) v kombinaci s intenzivní chemoterapií po indukční terapii. Imatinib byl podáván intermitentně v kohortách 1-5 s prodlužujícím se trváním a časnějším zahájením léčby imatinibem; kohorta 1 používala nejnižší intenzitu a kohorta 5 používala nejvyšší intenzitu imatinibu (nejdelší trvání ve dnech s kontinuálním dávkováním imatinibu již během prvních léčebných cyklů chemoterapie). Kontinuální denní časná expozice imatinibem v průběhu léčby v kombinaci s chemoterapií u pacientů v kohortě 5 (n=50) zlepšila 4leté přežití bez příhody (EFS) v porovnání s historickými kontrolami (n=120), které používaly standardní chemoterapii bez imatinibu (69,6 % oproti 31,6 %). Odhadované 4leté celkové přežití v patientské kohortě 5 bylo 83,6 % v porovnání s 44,8 % u historické kontroly. 20 pacientům z 50 (40 %) v kohortě 5 byla provedena transplantace hematopoetických kmenových buněk.

Tabulka 4 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. Započnete 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 = 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 zařazeno 128 pacientů (1 až méně než 18 let věku) léčených imatinibem v kombinaci s chemoterapií. Bezpečnostní data z této studie se zdají být v souladu s bezpečnostním profilem imatinibu u Ph+ ALL pacientů.

Recidivující/refrakterní Ph+ ALL

Při podávání imatinibu v monoterapii pacientům s recidivující/refrakterní Ph+ ALL, bylo dosaženo ve skupině 53 hodnotitelných pacientů z celkového počtu 411 pacientů hematologické odpovědi ve 30 % (v 9 % kompletní) a velké cytogenetické odpovědi ve 23 %. (Upozornění – z celkového počtu 411

pacientů bylo 353 pacientů léčeno v rámci programu rozšířeného přístupu k léčbě bez sběru dat primární odpovědi). Medián trvání doby do progresu u celkové populace 411 pacientů s recidivující/refrakterní Ph+ ALL byl v rozmezí mezi 2,6 až 3,1 měsíci, medián doby celkového přežití u 401 hodnotitelných pacientů byl v rozmezí od 4,9 do 9 měsíců. Údaje byly podobné, když byly znovu analyzovány po zahrnutí pouze pacientů ve věku 55 let a starších.

Klinické studie u MDS/MPD

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

Observační registr (studie L2401) byl proveden s cílem shromáždit data týkající se dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti u pacientů trpících myeloproliferativním onemocněním s přestavbou PDGFR- β , kteří byli léčeni přípravkem imatinib. Všechny 23 pacientů zařazených do registru bylo léčeno imatinibem 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 výskyt odpovědi vztažen na pacienty s alespoň jedním platným údajem, četnost odpovědi pro CHR je 20/22 (90,9 %), pro CCyR 9/9 (100 %) a pro MR 11/17 (64,7 %).

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

U pediatrických pacientů s MDS/MPD nebyly provedeny kontrolované klinické studie. Ve 4 publikacích bylo hlášeno pět (5) pacientů s MDS/MPD spojenými s přestavbou genu PDGFR. Věk těchto pacientů se pohyboval v rozmezí 3 měsíce až 4 roky a imatinib byl podáván v dávce 50 mg denně nebo v dávkách v rozmezí 92,5 až 340 mg/m² denně. Všichni pacienti dosáhli kompletní hematologické odpovědi, cytogenetické odpovědi a/nebo klinické odpovědi.

Klinické studie u HES/CEL

V otevřené, multicentrické klinické studii fáze II (studie B2225) byl imatinib zkoušen u různých populací pacientů s život ohrožujícími onemocněními spojenými s aktivitou Abl, Kit nebo PDGFR tyrosinkináz. V této studii 14 pacientů s HES/CEL bylo léčeno imatinibem 100 mg až 1 000 mg denně. Dalších 162 pacientů s HES/CEL uvedených ve 35 zveřejněných kazuistikách bylo léčeno imatinibem v dávkách 75 mg až 800 mg denně. Cytogenetické abnormality byly hodnoceny u 117 z celkové populace 176 pacientů. U 61 pacientů z těchto 117 byla zjištěna fúzní kináza FIP1L1-PDGFR α . Ve třech dalších publikovaných kazuistikách byli uvedeni čtyři pacienti s HES s pozitivní

fúzní kinázou FIP1L1-PDGFR α . Všechny 65 pacientů s pozitivní fúzní kinázou FIP1L1-PDGFR α 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/m² 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, králíčí 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 kritériích Southwestern Oncology Group (SWOG). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5 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)
Nehodnotitelné	5 (3,4)
Neznámo	2 (1,4)

Nebyly nalezeny rozdíly v míře odpovědi 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 imatinibu 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 imatinibu.

Klinické studie u adjuvantní léčby GIST

Imatinib byl studován v adjuvantní léčbě v multicentrické, dvojité 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 resekci primárního GIST během 14-70 dnů před zařazením do studie. Po resekci primárního GIST byli pacienti randomizováni do jednoho ze dvou ramen: imatinib 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.

Imatinib významně prodloužil RFS, ve skupině s imatinibem 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 imatinib (97,7 %) oproti placebo (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 6. Nebyl pozorován přínos ve skupině s nízkým a velmi nízkým rizikem. Nebyl pozorován přínos pro celkové přežití.

Tabulka 6 Souhrn analýz RFS studie Z9001 podle klasifikace rizika NIH a AFIP

Kritéria rizika	Stupeň rizika	% pacientů	Počet příhod / Počet pacientů Imatinib vs placebo	Celkové relativní riziko (95% CI) *	Míra RFS (%)	
					12 měsíců	24 měsíců
					Imatinib vs placebo	Imatinib 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 imatinibem 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 imatinibem významně prodloužila RFS oproti 12měsíční léčbě imatinibem (s celkovým poměrem rizik (HR) = 0,46 [0,32; 0,65], $p < 0,0001$) (Tabulka 7, Obrázek 1).

Třicet šest měsíců léčby imatinibem významně prodloužilo celkové přežití (OS) v porovnání s 12 měsíci léčby imatinibem (HR = 0,45 [0,22; 0,89], $p = 0,0187$) (Tabulka 7, Obrázek 2).

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

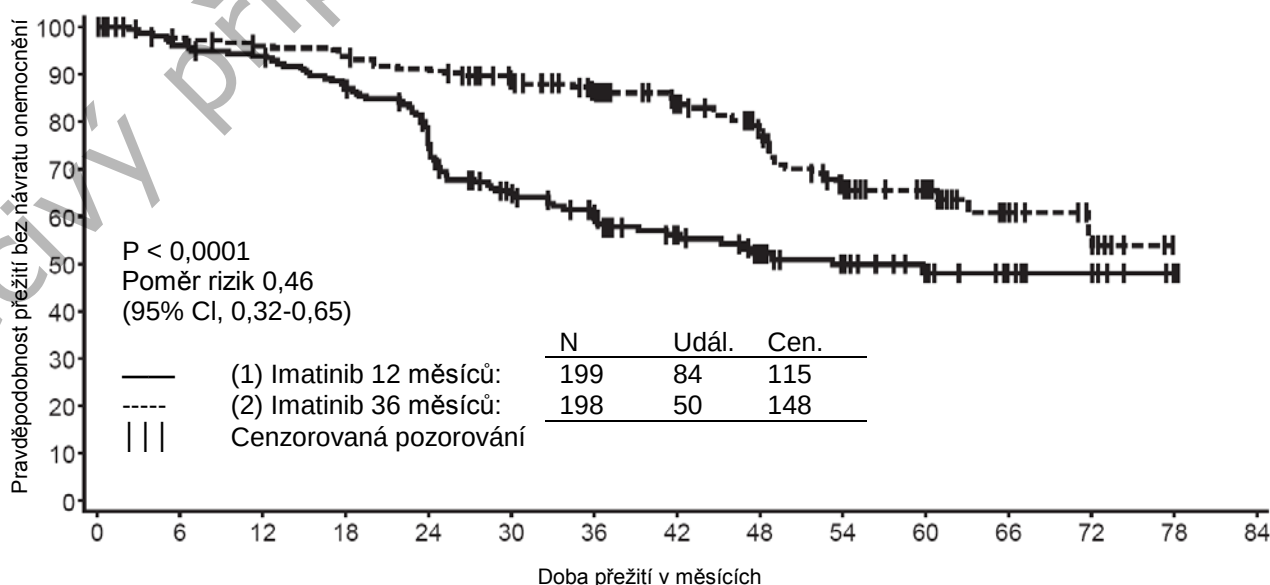
Celkový počet úmrtí byl 25 v rameni s 12měsíční léčbou a 12 v rameni s 36měsíční léčbou.

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 7 12měsíční a 36měsíční léčba imatinibem (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)
Survival		
36 měsíců	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 měsíců	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)

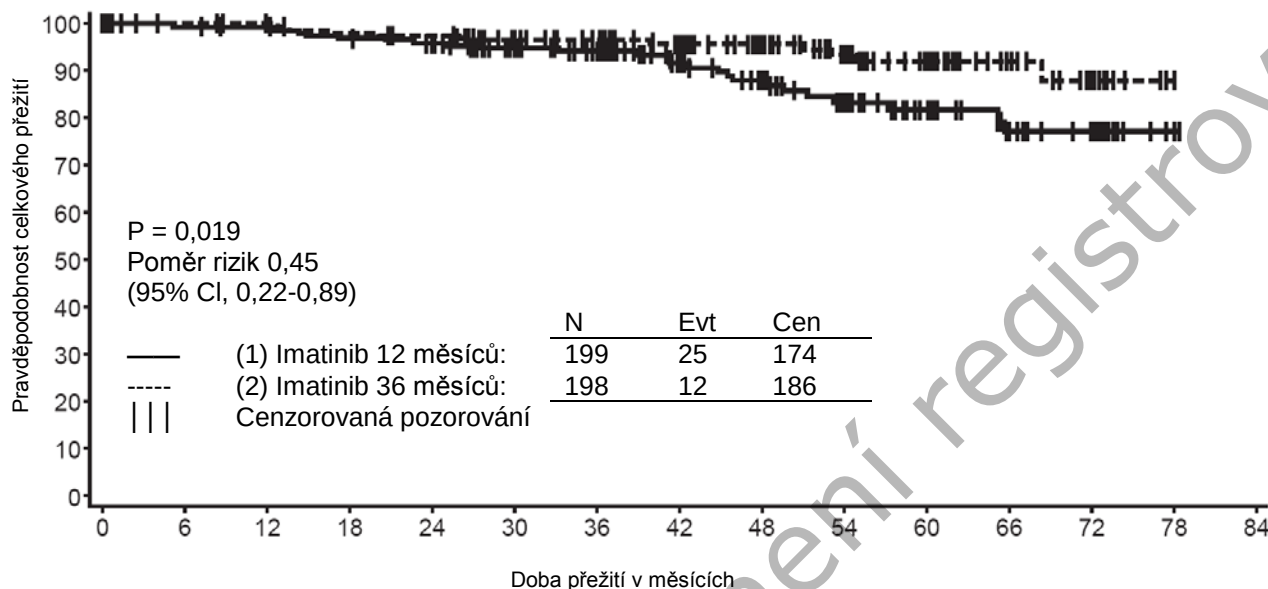
Obrázek 1 Odhad primárního přežití bez návratu onemocnění podle Kaplan-Meiera (ITT populace)



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 pediatrických 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 imatinibem v dávce 800 mg denně. Věk pacientů s DFSP byl v rozmezí 23 až 75 let; DFSP byl metastatický, lokálně recidivující po primárním chirurgickém vyloučení 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. Další 6 pacientů s DFSP léčených imatinibem bylo publikováno v 5 kazuistikách, věk těchto pacientů byl v rozmezí 18 měsíců až 49 let. Dospělí pacienti uvedení v publikované literatuře byli léčeni dávkou imatinibu buď 400 mg (4 případy) nebo 800 mg (1 případ) denně. Odpovědělo 5 pacientů, 3 kompletně a 2 parciálně. Medián doby trvání léčby v publikované literatuře je v rozmezí 4 týdnů až více než 20 měsíců. Translokace t(17:22)[(q22;q13)] nebo její genový produkt byl přítomen téměř u všech pacientů odpovídajících na léčbu imatinibem.

U pediatrických pacientů s DFSP nebyly provedeny kontrolované klinické studie. Ve 3 publikacích bylo hlášeno pět (5) pacientů s DFSP a přestavbou PDGFR genu. Věk pacientů se pohyboval od narození do 14 let a imatinib byl podáván v dávce 50 mg denně nebo v dávkách v rozmezí 400 až 520 mg/m² denně. Všichni pacienti dosáhli částečné a/nebo kompletní odpovědi.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika imatinibu

Farmakokinetika imatinibu byla hodnocena v rozmezí dávek 25 až 1 000 mg. Farmakokinetický profil léku v plazmě byl analyzován 1. 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-demetylovaný derivát piperazinu, který měl *in vitro* podobnou účinnost jako mateřská látka. Zjištěná plazmatická AUC tohoto metabolitu byla pouze 16 % AUC imatinibu. Vazba N-demetylovaného metabolitu na plazmatické bílkoviny je podobná vazebné schopnosti mateřské látky.

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

Výsledky studií *in vitro* ukázaly, že CYP3A4 je u 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 μ M) a flukonazol (IC_{50} 118 μ M) inhibovaly metabolismus imatinibu v rozsahu, který by mohl být klinicky významný.

In vitro bylo zjištěno, že imatinib je kompetitivním inhibitorem markrových substrátů pro CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4/5. K_i hodnoty v lidských jaterních mikrosomech byly 27, 7,5 a 7,9 μ mol/l. Maximální plazmatické koncentrace imatinibu u pacientů jsou 2–4 μ mol/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 μ M). 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 % stolici), zbytek činily metabolity.

Farmakokinetika v plazmě

Po perorálním podání zdravým dobrovolníkům byl $t_{1/2}$ přibližně 18 hodin, to znamená, že podávání jednou denně je dostačující. Zvyšování průměrné hodnoty AUC se stoupající dávkou bylo lineární a závislé na dávce v rozmezí dávek 25–1 000 mg imatinibu po perorálním podání. Po opakovaném podávání 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 redukcí 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/m²/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/m²/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/m² jednou denně (nepřevyšující 400 mg jednou denně) nebo 340 mg/m² 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 meziproductů byl také pozitivní při testování na myších lymfomových buňkách.

Ve studii fertility byla potkaním samcům po dobu 70 dnů před připuštěním podávána dávka 60 mg/kg, která přibližně odpovídá maximální klinické dávce 800 mg/den, stanovené podle tělesného povrchu. Byl zjištěn úbytek hmotnosti varlat a nadvarlat a sníženo procento pohyblivých spermií. Tento účinek nebyl pozorován při dávkách ≤ 20 mg/kg. Mírné až střední snížení spermatogeneze bylo také pozorováno u psů po perorálních dávkách ≥ 30 mg/kg. Pokud byl imatinib podáván samicím potkanům 14 dnů před připuštěním a až do 6. dne březosti nebylo ovlivněno ani zabřeznutí ani počet březích samic. Po podávání dávky 60 mg/kg, došlo u samic potkanů k významným postimplantačním ztrátám plodů a snížení počtu živých plodů. Tento účinek nebyl pozorován v dávkách ≤ 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 stoupl počet mrtvě narozených mláďat stejně jako počet uhynulých po narození mezi 0. až 4. dnem. U mláďat z vrhu F₁, byla při stejné dávce nižší průměrná tělesná hmotnost od narození až do usmrcení a počet mláďat ve vrhu byl také snížen. Fertilita F₁ 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 F₁ 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 vagíny a oddělení předkožky při přibližně 0,3 až 2násobku průměrné pediatrické expozice při nejvyšší doporučené dávce 340 mg/m². Dále byla u juvenilních zvířat (ve fázi odstavení) zjištěna mortalita při přibližně 2násobku průměrné pediatrické expozice při nejvyšší doporučené dávce 340 mg/m².

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 žlázy. Cílovými orgány, pokud se týká neoplastických změn, byly ledviny, močový měchýř, uretra, předkožková a klitoridální žláza, tenké střevo, příštítná tělíska, nadledvinky a nesekretorická část žaludeční stěny.

Byly zaznamenány případy vzniku papilomů/karcinomů předkožkové/klitoridální žlázy při dávce od 30 mg/kg/den a více, což 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/m²/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/m²/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 nejsou ještě u člověka objasněny.

Non-neoplastické léze neprokázané v dřívějších předklinických studiích se vyskytovaly v kardiiovaskulárním 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 riziko pro životní prostředí pro organismy žijící v sedimentech.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Hydrogenfosforečnan vápenatý
Krospovidon
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Makrogol
Žlutý oxid železitý (E172)
Mastek
Oxid titaničitý (E171)
Červený oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al blistry

OPA/Al/PVC//Al blistry

Imatinib Teva B.V. 100 mg potahované tablety

Balení obsahuje 60 nebo 120 potahovaných tablet v blistrech.

Balení obsahuje 20x1, 60x1, 120x1 nebo 180x1 potahovanou tabletu v perforovaných jednodávkových blistrech.

Imatinib Teva B.V. 400 mg potahované tablety

Balení obsahuje 30 nebo 90 potahovaných tablet v blistrech.

Balení obsahuje 30x1 nebo 90x1 potahovanou tabletu v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být k dispozici 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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/17/1243/001-012 (100 mg)

EU/1/17/1243/025-032 (400 mg)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Imatinib Teva B.V. 100 mg tvrdé tobolky

Imatinib Teva B.V. 400 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Imatinib Teva B.V. 100 mg tvrdé tobolky

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

Imatinib Teva B.V. 400 mg tvrdé tobolky

Jedna tvrdá tobolka obsahuje imatinibum 400 mg (jako imatinibi mesilas).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Imatinib Teva B.V. 100 mg tvrdé tobolky

Neprůhledné oranžové tobolky s černým označením 7629 na těle tobolky a černým označením Teva na víčku. Tobolka obsahuje bílý až světle žlutý granulovaný prášek.

Délka tobolky je od 19,1 mm do 19,7 mm a šířka je 6,91 mm

Imatinib Teva B.V. 400 mg tvrdé tobolky

Neprůhledné oranžové tobolky s černým označením 7630 na těle tobolky a černým označením Teva na víčku. Tobolka obsahuje bílý až světle žlutý granulovaný prášek.

Délka tobolky je od 23,0 mm do 23,6 mm a šířka je 8,53 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Imatinib Teva B.V. je indikován k léčbě

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

Účinek imatinibu na výsledek transplantace kostní dřeně nebyl stanoven.

Imatinib Teva B.V. 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 metastazujícím DFSP, kteří nejsou způsobilí operace.

U dospělých a pediatrických pacientů je účinnost imatinibu hodnocena podle výskytu celkové hematologické a cytogenetické odpovědi a přežívání bez progresu 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 imatinibem u pacientů s MDS/MPD spojeným s přeskupením genu receptoru PDGFR jsou velmi omezené (viz bod 5.1). K dispozici nejsou 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 rozpustit 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 známo, 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

U dospělých pacientů v blastické krizi je doporučená dávka přípravku Imatinib Teva B.V. 600 mg/den. Blastická krize je definována počtem blastů $\geq 30\%$ v krvi nebo kostní dřeni nebo extramedulárním postižením jiným než hepatosplenomegalií.

Trvání léčby: V klinických studiích pokračovala léčba imatinibem do progresu onemocnění. Vliv ukončení léčby po dosažení kompletní cytogenetické odpovědi nebyl hodnocen.

U pacientů v blastické krizi je možné zvýšit dávku ze 600 mg na maximum 800 mg (podávané jako 400 mg 2krát denně) 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 má být stanoveno podle plochy tělesného povrchu (mg/m^2). Dávka $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ 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/m² denně na 570 mg/m² denně (nepřekročit celkovou dávku 800 mg) při absenci závažných nežádoucích účinků nebo závažné neutropenie či trombocytopenie nesouvisející s leukémií 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 přípravku Imatinib Teva B.V. 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 imatinibu u dospělých pacientů s nově diagnostikovanou Ph+ ALL, pokud se podával v dávce 600 mg/den v kombinaci s chemoterapií v indukční fázi, v konsolidační a udržovací fázi po chemoterapii (viz bod 5.1). Délka léčby imatinibem se může lišit s vybraným léčebným programem, ale obecně delší expozice imatinibu přináší lepší výsledky.

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

Dávkování u Ph+ ALL u pediatrických pacientů

Dávkování pro děti má být stanoveno podle plochy tělesného povrchu (mg/m²). U dětí s Ph+ ALL se doporučuje dávka 340 mg/m² denně (nepřekročit celkovou dávku 600 mg).

Dávkování u HES/CEL

U dospělých pacientů s HES/CEL je doporučená dávka přípravku Imatinib Teva B.V. 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 přípravku Imatinib Teva B.V. 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 přípravku Imatinib Teva B.V. 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 přípravku Imatinib Teva B.V. 800 mg/den.

Úprava dávkování kvůli nežádoucím účinkům

Nehematologické nežádoucí účinky

Jestliže se při léčbě imatinibem 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 > 3 násobek stanoveného horního limitu normálu (IULN) nebo při zvýšení hladin jaterních transamináz > 5 násobek IULN má být léčba imatinibem přerušena, dokud se hladiny bilirubinu nevrátí k $< 1,5$ násobku IULN a hladiny transamináz k $< 2,5$ násobku IULN. Léčba imatinibem potom může pokračovat nižšími denními dávkami. U dospělých má být dávka snížena ze 400 mg na 300 mg nebo z 600 mg na 400 mg nebo z 800 mg na 600 mg a u dětí ze 340 na 260 mg/m²/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 $< 1,0 \times 10^9/l$ a/nebo trombocyty $< 50 \times 10^9/l$	1. Přerušete podávání imatinibu, dokud není ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a trombocyty $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Obnovte léčbu imatinibem na úroveň předchozí dávky (tj. před závažnými nežádoucími účinky).
MDS/MPD a GIST (zahajovací dávka 400 mg) HES/CEL (v dávce 400 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ a/nebo trombocyty $< 50 \times 10^9/l$	1. Přerušete podávání imatinibu, dokud není ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a trombocyty $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Obnovte léčbu imatinibem na úroveň předchozí dávky (tj. před závažnými nežádoucími účinky). 3. V případě opakování ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ a/nebo trombocytů $< 50 \times 10^9/l$, opakujte bod 1 a léčbu imatinibem obnovte sníženou dávkou 300 mg.
Chronická fáze CML u dětí (dávka 340 mg/m ²)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ a/nebo trombocyty $< 50 \times 10^9/l$	1. Přerušete podávání imatinibu, dokud není ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a trombocyty $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Obnovte léčbu imatinibem na úroveň předchozí dávky (tj. před závažnými nežádoucími účinky). 3. V případě opakování ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ a/nebo trombocytů $< 50 \times 10^9/l$, opakujte bod 1 léčbu imatinibem obnovte sníženou dávkou 260 mg/m ² .
CML v blastické krizi a Ph+ ALL (zahajovací dávka 600 mg)	^a ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ a/nebo trombocyty $< 10 \times 10^9/l$	1. Zjistěte, zda cytopenie souvisí s leukemií (aspirací kostní dřeně nebo biopsií). 2. Pokud cytopenie nesouvisí s leukemií, snižte dávku imatinibu na 400 mg. 3. Pokud cytopenie přetrvává po 2 týdny, snižte dávku na 300 mg. 4. Pokud cytopenie přetrvává po 4 týdny a stále nesouvisí s

		leukemií, přerušte podávání imatinibu dokud není $ANC \geq 1 \times 10^9/l$ a trombocyty $\geq 20 \times 10^9/l$, potom obnovte léčbu dávkou 300 mg.
Akcelerovaná fáze CML a blastická krize u dětí (zahajovací dávka 340 mg/m ²)	^a $ANC < 0.5 \times 10^9/l$ a/nebo trombocyty $< 10 \times 10^9/l$	1. Zjistěte, zda cytopenie souvisí s leukemií (aspirací kostní dřeně nebo biopsií). 2. Pokud cytopenie nesouvisí s leukemií, snižte dávku imatinibu na 260 mg/m². 3. Pokud cytopenie přetrvává po 2 týdny, snižte dále dávku na 200 mg/m². 4. Pokud cytopenie přetrvává po 4 týdny a stále nesouvisí s leukemií, přerušte podávání imatinibu dokud není $ANC \geq 1 \times 10^9/l$ a trombocyty $\geq 20 \times 10^9/l$, potom obnovte léčbu dávkou 200 mg/m².
DFSP (dávka 800 mg)	$ANC < 1.0 \times 10^9/l$ a/nebo trombocyty $< 50 \times 10^9/l$	1. Přerušte podávání imatinibu, dokud není $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ a trombocyty $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Obnovte léčbu imatinibem v dávce 600 mg. 3. V případě opakování $ANC < 1,0 \times 10^9/l$ a/nebo trombocytů $< 50 \times 10^9/l$, opakujte krok 1 a léčbu imatinibem obnovte se sníženou dávkou 400 mg.
ANC = absolutní počet neutrofilů ^a výskyt alespoň po 1 měsíci léčby		

Zvláštní populace

Použití u dětí

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

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

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 jako zahajovací dávka použita minimální doporučená 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 imatinib podáván společně s jinými léčivými přípravky, je možné očekávat lékové interakce. Při užívání imatinibu s inhibitory proteáz, azolovými antimykotiky, některými makrolidy (viz bod 4.5), substráty CYP3A4 s úzkým terapeutickým 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 imatinibu a potenciálně zvyšovat riziko selhání léčby. Proto se má zabránit souběžnému užívání silných induktorů CYP3A4 a imatinibu (viz bod 4.5).

Hypotyreóza

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

Hepatotoxicita

Imatinib je metabolizován převážně játry a pouze 13 % je vylučováno ledvinami. U pacientů s dysfunkcí jater (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 imatinib. 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 imatinibu, 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 imatinibu 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 metastazujícím 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 Imatinib Teva B.V. ukončena.

Syndrom nádorového rozpadu

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

Reaktivace hepatitidy B

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

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

Laboratorní testy

Během léčby imatinibem musí být pravidelně vyšetřován kompletní krevní obraz. Léčba imatinibem u pacientů s CML byla doprovázena výskytem neutropenie nebo trombocytopenie. Avšak výskyt těchto

cytopenií pravděpodobně souvisí se stadiem léčeného onemocnění a byl častější u pacientů s akcelerovanou fází CML nebo v blastické krizi než u pacientů s chronickou fází CML. Léčba imatinibem může být přerušena nebo dávky mohou být sníženy, jak je doporučeno v bodě 4.2.

U pacientů užívajících imatinib 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 poruchou funkce ledvin se má podávat minimální zahajovací dávka. Pacienti s těžkou poruchou funkce ledvin 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. Dlouhodobé účinky prodloužené léčby imatinibem na růst dětí nejsou známy. Proto je doporučeno pečlivé sledování růstu dětí léčených imatinibem (viz bod 4.8).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé látky, které mohou zvyšovat koncentraci imatinibu v plazmě

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

Léčivé látky, které mohou snižovat koncentraci imatinibu v plazmě

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

Léčivé látky, jejichž koncentrace v plazmě může být ovlivněna imatinibem

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

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

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

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

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

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

U pacientů s Ph+ ALL existují klinické zkušenosti souběžného podávání imatinibu a chemoterapie (viz bod 5.1), avšak lékové interakce mezi imatinibem a chemoterapeutickými režimy nejsou dobře známy. Nežádoucí účinky imatinibu jako jaterní toxicita, myelosuprese a další se mohou zvyšovat, 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 imatinib užívá v kombinaci.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

Kojení

O vylučování imatinibu do mateřského mléka jsou jen omezené informace. Studie 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 známy, nemají ženy užívající imatinib kojit.

Fertilita

Fertilita u samců a samic potkanů nebyla v neklinických studiích ovlivněna (viz bod 5.3). Studie u pacientů užívajících imatinib zabývající se jeho účinky na fertilitu a spermatogenezi nebyly provedeny. Pacienti, kteří se obávají o svou fertilitu během léčby imatinibem, se mají 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 akcelерованé fázi po selhání léčby interferonem a u 5 % pacientů v blastické krizi po selhání léčby interferonem. U pacientů s GIST bylo podávání hodnoceného léku přerušeno pro nežádoucí účinky související s lékem u 4 % pacientů.

Nežádoucí účinky byly ve všech indikacích podobné, s výjimkou dvou reakcí. U pacientů s CML byla častěji pozorována myelosuprese než u pacientů s GIST, pravděpodobně způsobené základním onemocněním. Ve studii u pacientů s inoperabilním a/nebo metastazujícím 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 imatinibu.

Pokud se imatinib kombinoval s vysokou dávkou chemoterapie u pacientů s Ph+ ALL, byla pozorována přechodná jaterní toxicita ve formě zvýšení transamináz a hyperbilirubinémie. Při použití omezených údajů z bezpečnostních databází se dosud hlášené nežádoucí účinky u dětí shodují se známým bezpečnostním profilem u dospělých pacientů s Ph+ ALL. Databáze týkající se bezpečnosti u dětí s Ph+ ALL je velmi omezená, 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 imatinibu 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 ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

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

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

Tabulka 1 Přehled nežádoucích účinků v tabulce

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, anémie
Časté	Pancytopenie, febrilní neutropenie
Méně časté	Trombocytémie, lymfopenie, útlum kostní dřeně, eozinofilie, lymfadenopatie
Vzácné	Hemolytická anémie
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, suché oko, rozmazané vidění
Méně časté	Podráždění očí, bolest očí, edém očnice, krvácení do skléry, krvácení do sítnice, blefaritida, makulární edém
Vzácné	Katarakta, glaukom, edém papily
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 poruchy⁴	
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, epistaxe, 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, gastroezofageální reflux, zácpa, sucho v ústech, gastritida
Méně časté	Stomatitida, ulcerace v ústech, gastrointestinální krvácení ⁷ , eruktace, meléna, ezofagitida, ascites, žaludeční ulcerace, hemateméze, 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	Hyperbilirubinémie, hepatitida, žloutenka
Vzácné	Jaterní selhání ⁸ , jaterní nekróza
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté	Periorbitální edém, dermatitida/ekzém/vyrážka
Časté	Pruritus, otok, 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, psoriáza, purpura, hyperpigmentace kůže, bulózní erupce
Vzácné	Akutní febrilní neutrofilní dermatóza (Sweetův syndrom), ztráta barvy nehtů, angioneurotický edém, vezikulární vyrážka, multifonní erytém, leukocytoklastická vaskulitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)
Není známo	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie*, lichenoidní keratóza*, lichen planus*, toxická epidermální nekrolýza*, poléková vyrážka s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)*
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	Otok kloubů
Méně časté	Kloubní a svalová ztuhlost
Vzácné	Svalová slabost, artritida, rabdomyolýza/myopatie
Není známo	Avaskulární nekróza/nekróza proximálního konce femuru*, 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 corpus luteum/hemoragické ovariální cysty
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 imatinibu 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 pacientů bylo 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 Bolest 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 bolest 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.

Popis vybraných nežádoucích účinků

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).

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 byl obvykle v rozmezí od 2 do 3 týdnů a trombocytopenie od 3 do 4 týdnů. Tyto příhody je možné obvykle zvládnout buď snížením dávky nebo přerušením léčby imatinibem, ale ve vzácných případech mohou vést k trvalému přerušení léčby. U pediatrických pacientů s CML byla nejčastějším pozorovaným hematologickým nežádoucím účinkem cytopenie stupně 3 nebo 4, která zahrnovala neutropenii, trombocytopenii a anémii. Většinou se objevily během prvních několika měsíců léčby.

Ve studii u pacientů s inoperabilním a/nebo metastazujícím GIST byl popsán stupeň 3 anémie 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 přerušением 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 imatinibem byly hlášeny spontánně a v literatuře. V případě předávkování má 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 dávek:

Dospělá populace

1 200 mg až 1 600 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.

1 800 mg až 3 200 mg (dosáhlo až 3 200 mg denně po dobu 6 dnů): Slabost, myalgie, zvýšená hodnota kreatinfosfokinázy, zvýšená hodnota bilirubinu, gastrointestinální bolest.

6400 mg (jednorázová 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 g až 10 g (jednorázová dávka): Bylo hlášené zvracení a gastrointestinální bolest.

Pediatrická populace

U 3letého chlapce, kterému byla podána jednorázová dávka 400 mg, se objevilo zvracení, průjem a anorexie, u dalšího 3letého chlapce, kterému byla podána jednorázová 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: inhibitory proteinkináz ATC kód: L01XE01

Mechanismus účinku

Imatinib je nízkomolekulární inhibitor tyrosinkinázy, který účinně inhibuje aktivitu Bcr-Abl tyrosinkinázy (TK) a dalších receptorových tyrosinkináz: Kit, receptor pro růstový faktor kmenových buněk (SCF, stem cell factor) kódovaný protoonkogenem c-Kit, receptory diskoidinové domény (DDR1 a 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 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 imatinibu je založena na výskytu celkové hematologické a cytologické odpovědi a doby přežití bez progresu onemocnění. Nejsou k dispozici kontrolované klinické studie, které by demonstrovaly klinický přínos, jako je zlepšení projevu onemocnění nebo prodloužení doby přežití.

U pacientů s pozitivním Philadelphia chromozomem (Ph⁺) s pokročilou CML ve fázi blastické krize byla provedena velká, mezinárodní, otevřená, nekontrolovaná studie fáze II. 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.

Myeloidní blastická krize: Do studie bylo zařazeno 260 pacientů s myeloidní blastickou krizí. 95 (37 %) pacientů mělo předchozí chemoterapii buď pro akcelеровanou 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.

Primárním parametrem účinnosti bylo dosažení hematologické odpovědi, popisované buď jako kompletní hematologická odpověď, žádný průkaz leukemie (tj. clearance blastů z kostní dřeně a krve, ovšem bez plného ozdravení periferní krve jako u kompletní odpovědi), 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). Výskyt odpovědi byl 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 2 Odpovědi dospělých pacientů v CML studii

	Studie 0102 38měsíční data Myeloidní blastická krize ($n=260$)
	% pacientů (CI 95%)
Hematologická odpověď ¹	31% (25,2-36,8)
Kompletní hematologická odpověď (CHR)	8 %
Bez průkazu leukemie (NEL)	5 %
Návrat do chronické fáze (RTC)	18 %
Velká cytogenetická odpověď ²	15 % (11,2-20,4)
Kompletní (Potvrzeno ³) [95% CI]	7% (2 %) [0,6-4,4]
Parciální	8 %
¹ Kritéria hematologické odpovědi (všechny odpovědi byly potvrzeny za ≥ 4 týdny): CHR: ve studii 0102 [$ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocyty $\geq 100 \times 10^9/l$, žádné blasty v krvi, BM blasty < 5 % a žádné extramedulární postižení] NEL stejná kritéria jako pro CHR ale $ANC \geq 1 \times 10^9/l$ a trombocyty $\geq 20 \times 10^9/l$ 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 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.	

Pediatrickí pacienti: 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 imatinibu 260 mg/m²/den ($n=5$), 340 mg/m²/den ($n=9$), 440 mg/m²/den ($n=7$) a 570 mg/m²/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 imatinibem 340 mg/m²/den bez přerušení při absenci dávku limitující toxicity. Léčba imatinibem vyvolala rychlou odpověď u nově diagnostikovaných dětských pacientů s CML s CHR 78 % po 8 týdnech léčby. 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 imatinibem 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 3) a po 8 týdnech byly hladiny bcr-abl transkriptů stejné v obou ramenech. Jak se očekávalo na základě designu studie, nebyl pozorován žádný rozdíl v době trvání remise, v přežití bez známek onemocnění nebo celkovém přežití, 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 3) vedlo k dosažení kompletní hematologické odpovědi u 93 % (147 ze 158 hodnotitelných pacientů) a k dosažení velké cytogenetické odpovědi u 90 % (19 z 21 hodnotitelných pacientů). Výskyt kompletní molekulární odpovědi byl 48 % (49 z 102 hodnotitelných pacientů). Ve dvou studiích (AJP01 a AUS01) přežití bez známek onemocnění (DFS) a celkové přežití (OS) konstantně převyšovaly 1 rok a tyto výsledky byly lepší oproti historickým kontrolám. (DFS $p<0,001$; OS $p<0,0001$).

Tabulka 3 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 (<i>de novo</i> 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 (<i>de novo</i> 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 terpaie	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: cyklofosamid; DEX: dexamethason; MTX: methotrexát; 6-MP: merkaptopurin; VM26: teniposid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenózně	

Pediatrickí pacienti

Do otevřené, multicentrické, nerandomizované studie I2301 fáze III se sekvenčními kohortami bylo zařazeno celkem 93 pediatrických, dospívajících a mladých dospělých pacientů (od 1 do 22 let věku) s Ph+ ALL, kteří byli léčeni imatinibem (340 mg/m²/den) v kombinaci s intenzivní chemoterapií po indukční terapii. Imatinib byl podáván intermitentně v kohortách 1-5 s prodlužujícím se trváním a časnějším zahájením léčby imatinibem; kohorta 1 používala nejnižší intenzitu a kohorta 5 používala nejvyšší intenzitu imatinibu (nejdelší trvání ve dnech s kontinuálním dávkováním imatinibu již během prvních léčebných cyklů chemoterapie). Kontinuální denní časná expozice imatinibem v průběhu léčby v kombinaci s chemoterapií u pacientů v kohortě 5 (n=50) zlepšila 4leté přežití bez příhody (EFS) v porovnání s historickými kontrolami (n=120), které používaly standardní chemoterapii bez imatinibu (69,6 % oproti 31,6 %). Odhadované 4leté celkové přežití v patientské kohortě 5 bylo 83,6 % v porovnání s 44,8 % u historické kontroly. 20 pacientům z 50 (40 %) v kohortě 5 byla provedena transplantace hematopoetických kmenových buněk.

Tabulka 4 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. Započnete 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 = 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 zařazeno 128 pacientů (1 až méně než 18 let věku) léčených imatinibem v kombinaci s chemoterapií. Bezpečnostní data z této studie se zdají být v souladu s bezpečnostním profilem imatinibu u Ph+ ALL pacientů.

Recidivující/refrakterní Ph+ ALL

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

Klinické studie u MDS/MPD

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

Observační registr (studie L2401) byl proveden s cílem shromáždit data týkající se dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti u pacientů trpících myeloproliferativním onemocněním s přestavbou PDGFR-β, kteří byli léčeni přípravkem imatinib. Všechny 23 pacientů zařazených do registru bylo léčeno

imatinibem 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 výskyt odpovědi vztažen na pacienty s alespoň jedním platným údajem, četnost odpovědi pro CHR je 20/22 (90,9 %), pro CCyR 9/9 (100 %) a pro MR 11/17 (64,7 %).

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

U pediatrických pacientů s MDS/MPD nebyly provedeny kontrolované klinické studie. Ve 4 publikacích bylo hlášeno pět (5) pacientů s MDS/MPD spojenými s přestavbou genu PDGFR. Věk těchto pacientů se pohyboval v rozmezí 3 měsíce až 4 roky a imatinib byl podáván v dávce 50 mg denně nebo v dávkách v rozmezí 92,5 až 340 mg/m² denně. Všichni pacienti dosáhli kompletní hematologické odpovědi, cytogenetické odpovědi a/nebo klinické odpovědi.

Klinické studie u HES/CEL

V otevřené, multicentrické klinické studii fáze II (studie B2225) byl imatinib zkoušen u různých populací pacientů s život ohrožujícími onemocněními spojenými s aktivitou Abl, Kit nebo PDGFR tyrosinkinázy. V této studii 14 pacientů s HES/CEL bylo léčeno imatinibem 100 mg až 1 000 mg denně. Dalších 162 pacientů s HES/CEL uvedených ve 35 zveřejněných kazuistikách bylo léčeno imatinibem v dávkách 75 mg až 800 mg denně. Cytogenetické abnormality byly hodnoceny u 117 z celkové populace 176 pacientů. U 61 pacientů z těchto 117 byla zjištěna fúzní kináza FIP1L1-PDGFR α . Ve třech dalších publikovaných kazuistikách byli uvedeni čtyři pacienti s HES s pozitivní fúzní kinázou FIP1L1-PDGFR α . Všechny 65 pacientů s pozitivní fúzní kinázou FIP1L1-PDGFR α 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/m² 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 kritériích Southwestern Oncology Group (SWOG). Výsledky jsou uvedeny v tabulce 5.

Tabulka 5 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)
Nehodnotitelné	5 (3,4)
Neznámo	2 (1,4)

Nebyly nalezeny rozdíly v míře odpovědi 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 imatinibu 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 nevyplyvá, 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 imatinibu.

Klinické studie u adjuvantní léčby GIST

Imatinib byl studován v adjuvantní léčbě v multicentrické, dvojité 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 resekci primárního GIST během 14–70 dnů před zařazením do studie. Po resekci primárního GIST byli pacienti randomizováni do jednoho ze dvou ramen: imatinib 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.

Imatinib významně prodloužil RFS, ve skupině s imatinibem 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 imatinib (97,7 %) oproti placebo (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 6. Nebyl pozorován přínos ve skupině s nízkým a velmi nízkým rizikem. Nebyl pozorován přínos pro celkové přežití.

Tabulka 6 Souhrn analýz RFS studie Z9001 podle klasifikace rizika NIH a AFIP

Kritéria rizika	Stupeň rizika	% pacientů	Počet příhod / Počet pacientů	Celkové relativní riziko (95% CI) *	Míra RFS (%)	
			Imatinib vs placebo		12 měsíců	24 měsíců
					Imatinib vs placebo	Imatinib 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 imatinibem 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 imatinibem významně prodloužila RFS oproti 12měsíční léčbě imatinibem (s celkovým poměrem rizik (HR) = 0,46 [0,32; 0,65], $p < 0,0001$) (Tabulka 7, Obrázek 1).

Třicet šest měsíců léčby imatinibem významně prodloužilo celkové přežití (OS) v porovnání s 12 měsíci léčby imatinibem (HR = 0,45 [0,22; 0,89], $p = 0,0187$) (Tabulka 7, Obrázek 2).

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

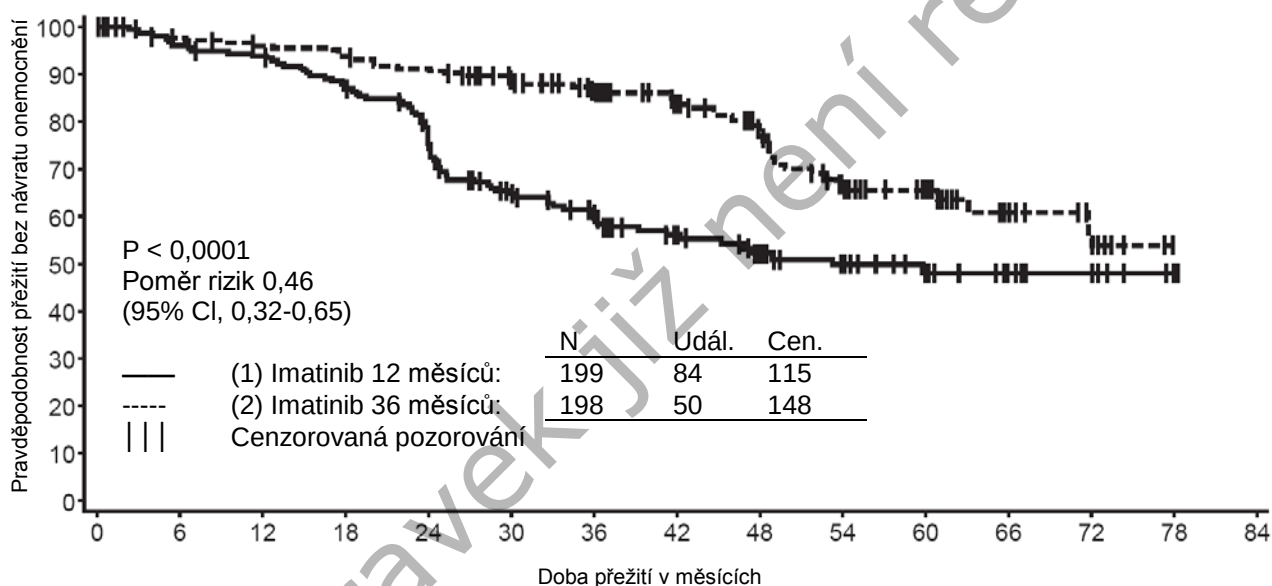
Celkový počet úmrtí byl 25 v rameni s 12měsíční léčbou a 12 v rameni s 36měsíční léčbou.

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 7 12měsíční a 36měsíční léčba imatinibem (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)
Survival		
36 měsíců	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 měsíců	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)

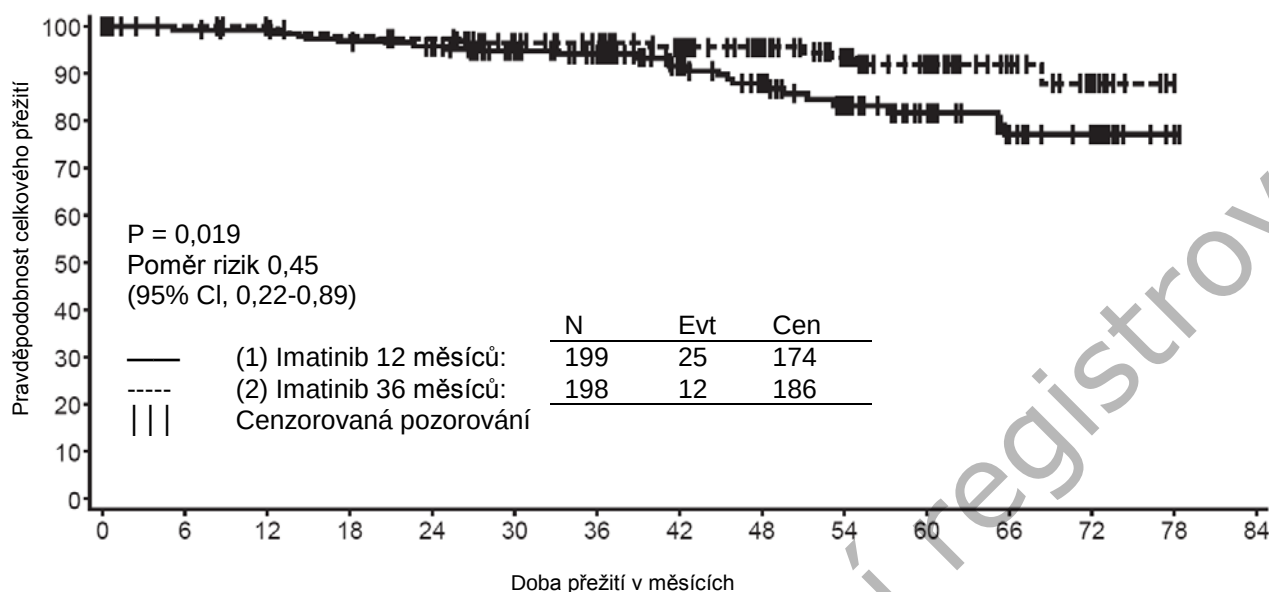
Obrázek 1 Odhad primárního přežití bez návratu onemocnění podle Kaplan-Meiera (ITT populace)



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 pediatrických 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 imatinibem v dávce 800 mg denně. Věk pacientů s DFSP byl v rozmezí 23 až 75 let; DFSP byl metastatický, lokálně recidivující po primárním chirurgickém vyloučení 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 imatinibem bylo publikováno v 5 kazuistikách, věk těchto pacientů byl v rozmezí 18 měsíců až 49 let. Dospělí pacienti uvedení v publikované literatuře byli léčeni dávkou imatinibu buď 400 mg (4 případy) nebo 800 mg (1 případ) denně. Odpovědělo 5 pacientů, 3 kompletně a 2 parciálně. Medián doby trvání léčby v publikované literatuře je v rozmezí 4 týdnů až více než 20 měsíců. Translokace t(17:22)[(q22;q13)] nebo její genový produkt byl přítomen téměř u všech pacientů odpovídajících na léčbu imatinibem.

U pediatrických pacientů s DFSP nebyly provedeny kontrolované klinické studie. Ve 3 publikacích bylo hlášeno pět (5) pacientů s DFSP a přestavbou PDGFR genu. Věk pacientů se pohyboval od narození do 14 let a imatinib byl podáván v dávce 50 mg denně nebo v dávkách v rozmezí 400 až 520 mg/m² denně. Všichni pacienti dosáhli částečné a/nebo kompletní odpovědi.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika imatinibu

Farmakokinetika imatinibu byla hodnocena v rozmezí dávek 25 až 1 000 mg. Farmakokinetický profil léku v plazmě byl analyzován 1. 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-demetylovaný derivát piperazinu, který měl *in vitro* podobnou účinnost jako mateřská látka. Zjištěná plazmatická AUC tohoto metabolitu byla pouze 16 % AUC imatinibu. Vazba N-demetylovaného metabolitu na plazmatické bílkoviny je podobná vazebné schopnosti mateřské látky.

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

Výsledky studií *in vitro* ukázaly, že CYP3A4 je u 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 μ M) a flukonazol (IC_{50} 118 μ M) inhibovaly metabolismus imatinibu v rozsahu, který by mohl být klinicky významný.

In vitro bylo zjištěno, že imatinib je kompetitivním inhibitorem markrových substrátů pro CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4/5. K_i hodnoty v lidských jaterních mikrosomech byly 27, 7,5 a 7,9 μ mol/l. Maximální plazmatické koncentrace imatinibu u pacientů jsou 2–4 μ mol/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 μ M). 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 $t_{1/2}$ přibližně 18 hodin, to znamená, že podávání jednou denně je dostačující. Zvyšování průměrné hodnoty AUC se stoupající dávkou bylo lineární a závislé na dávce v rozmezí dávek 25–1 000 mg imatinibu po perorálním podání. Po opakovaném podávání 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/m²/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/m²/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/m² jednou denně (nepřevyšující 400 mg jednou denně) nebo 340 mg/m² 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 žlučovéhoodu 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 čtenější 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 dávkách ≤ 20 mg/kg. Mírné až střední snížení spermatogeneze bylo také pozorováno u psů po perorálních dávkách ≥ 30 mg/kg. Pokud byl imatinib podáván samicím potkanům 14 dnů před připuštěním a až do 6. dne březosti nebylo ovlivněno ani zabřeznutí ani počet březích samic. Po podávání dávky 60 mg/kg, došlo u samic potkanů k významným postimplantačním ztrátám plodů a snížení počtu živých plodů. Tento účinek nebyl pozorován v dávkách ≤ 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 stoupl počet mrtvě narozených mláďat stejně jako počet uhynulých po narození mezi 0. až 4. dnem. U mláďat z vrhu F1, byla při stejné dávce nižší průměrná tělesná hmotnost od narození až do usmrcení a počet mláďat ve vrhu byl také snížen. Fertilita F1 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 F1 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 zjištěny nové cílové orgány ve srovnání se zjištěnými cílovými orgány u dospělých potkanů.

V toxikologické studii zaměřené na juvenilní jedince byly pozorovány účinky na růst, zpoždění otevření vagíny a oddělení předkožky při přibližně 0,3 až 2násobku průměrné pediatrické expozice při nejvyšší doporučené dávce 340 mg/m². Dále byla u juvenilních zvířat (ve fázi odstavení) zjištěna mortalita při přibližně 2násobku průměrné pediatrické expozice při nejvyšší doporučené dávce 340 mg/m².

Výsledky 2leté studie kancerogenity u potkanů, kterým byl podáván imatinib v dávkách 15, 30 a 60 mg/kg/den ukázaly statisticky významné snížení délky života u samců při dávce 60 mg/kg/den a u samic při dávkách ≥ 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 žlázy. Cílovými orgány, pokud se týká neoplastických změn, byly ledviny, močový měchýř, uretra, předkožková a klitoridální žláza, tenké střevo, příštítná tělíska, nadledvinky a nesekretorická část žaludeční stěny.

Byly zaznamenány případy vzniku papilomů/karcinomů předkožkové/klitoridální žlázy při dávce od 30 mg/kg/den a více, což 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/m²/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/m²/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 nejsou ještě u člověka objasněny.

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 riziko pro životní prostředí pro organismy žijící v sedimentech.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolek

Mannitol

Krospovidon

Magnesium-stearát

Koloidní bezvodý oxid křemičitý

Tobolky

Želatina

Oxid titaničitý (E171)

Žlutý oxid železitý (E172)

Červený oxid železitý (E172)

Tiskařský inkoust

Šelak

Černý oxid železitý (E172)

Propylenglykol

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al blistry

OPA/Al/PVC//Al blistry

Imatinib Teva B.V. 100 mg tvrdé tobolky

Balení obsahuje 60 nebo 120 tvrdých tobolek v blistrech.

Balení obsahuje 20x1, 60x1, 120x1 nebo 180x1 tvrdou tobolku v perforovaných jednodávkových blistrech.

Imatinib Teva B.V. 400 mg tvrdé tobolky

Balení obsahuje 30 nebo 90 tvrdých tobolek v blistrech.

Balení obsahuje 30x1 nebo 90x1 tvrdou tobolku v perforovaných jednodávkových blistrech.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/17/1243/013-024 (100 mg)

EU/1/17/1243/033-040 (400 mg)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

Datum posledního prodloužení registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ 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. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, c.p. 305,
747 70 Opava-Komárov
Česká republika

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Německo

TEVA UK Ltd
Brampton Road, Hampden Park, Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Velká Británie

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80. 31-546
Krakow
Polsko

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Maďarsko

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Španělsko

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Chorvatsko

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**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti 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 TOHOTO LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci 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**Krabička****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imatinib Teva B.V. 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**

potahovaná tableta

20x1 potahovaná tableta

60 potahovaných tablet

60x1 potahovaná tableta

120 potahovaných tablet

120x1 potahovaná tableta

180x1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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**8. POUŽITELNOST**

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ**

NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1243/001 20 x 1 potahovaná tableta
EU/1/17/1243/002 60 potahovaných tablet
EU/1/17/1243/003 60 x 1 potahovaná tableta
EU/1/17/1243/004 120 potahovaných tablet
EU/1/17/1243/005 120 x 1 potahovaná tableta
EU/1/17/1243/006 180 x 1 potahovaná tableta
EU/1/17/1243/007 20 x 1 potahovaná tableta
EU/1/17/1243/008 60 potahovaných tablet
EU/1/17/1243/009 60 x 1 potahovaná tableta
EU/1/17/1243/010 120 potahovaných tablet
EU/1/17/1243/011 120 x 1 potahovaná tableta
EU/1/17/1243/012 180 x 1 potahovaná tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

imatinib teva b.v. 100 mg potahované tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imatinib Teva B.V. 100 mg potahované tablety
imatinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**Krabička****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imatinib Teva B.V. 400 mg potahované tablety
imatinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tablet obsahuje imatinibum 400 mg (jako imatinibi mesilas)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

potahovaná tableta

30 potahovaných tablet

30x1 potahovaná tableta

90 potahovaných tablet

90x1 potahovaná tableta

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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**8. POUŽITELNOST**

EXP

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1243/025 30 potahovaných tablet
EU/1/17/1243/026 30 x 1 potahovaná tableta
EU/1/17/1243/027 90 potahovaných tablet
EU/1/17/1243/028 90 x 1 potahovaná tableta
EU/1/17/1243/029 30 potahovaných tablet
EU/1/17/1243/030 30 x 1 potahovaná tableta
EU/1/17/1243/031 90 potahovaných tablet
EU/1/17/1243/032 90 x 1 potahovaná tableta

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

imatinib teva b.v. 400 mg potahované tablety

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKAČNÍ KÓD – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imatinib Teva B.V. 400 mg potahované tablety
imatinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Imatinib Teva B.V. 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

tvrdá tobolka

20x1 tvrdá tobolka

60 tvrdých tobolek

60x1 tvrdá tobolka

120 tvrdých tobolek

120x1 tvrdá tobolka

180 tvrdých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ

NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1243/013 20 x 1 tvrdá tobolka
EU/1/17/1243/014 60 tvrdých tobolek
EU/1/17/1243/015 60 x 1 tvrdá tobolka
EU/1/17/1243/016 120 tvrdých tobolek
EU/1/17/1243/017 120 x 1 tvrdá tobolka
EU/1/17/1243/018 180 x 1 tvrdá tobolka
EU/1/17/1243/019 20 x 1 tvrdá tobolka
EU/1/17/1243/020 60 tvrdých tobolek
EU/1/17/1243/021 60 x 1 tvrdá tobolka
EU/1/17/1243/022 120 tvrdých tobolek
EU/1/17/1243/023 120 x 1 tvrdá tobolka
EU/1/17/1243/024 180 x 1 tvrdá tobolka

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

imatinib teva b.v. 100 mg tvrdé tobolky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imatinib Teva B.V. 100 mg tvrdé tobolky
imatinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Imatinib Teva B.V. 400 mg tvrdé tobolky
imatinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tablet obsahuje imatinibum 400 mg (jako imatinibi mesilas)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

tvrdá tobolka

30 tvrdých tobolek

30x1 tvrdá tobolka

90 tvrdých tobolek

90x1 tvrdá tobolka

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Perorální podání.

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

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1243/033 30 tvrdých tobolek
EU/1/17/1243/034 30 x 1 tvrdá tobolka
EU/1/17/1243/035 90 tvrdých tobolek
EU/1/17/1243/036 90 x 1 tvrdá tobolka
EU/1/17/1243/037 30 tvrdých tobolek
EU/1/17/1243/038 30 x 1 tvrdá tobolka
EU/1/17/1243/039 90 tvrdých tobolek
EU/1/17/1243/040 90 x 1 tvrdá tobolka

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

imatinib teva b.v. 400 mg tvrdé tobolky

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**Blistr****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Imatinib Teva B.V. 400 mg tvrdé tobolky
imatinibum

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Teva B.V.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Imatinib Teva B.V. 100 mg potahované tablety imatinibum

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je Imatinib Teva B.V. a k čemu se používá

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

Imatinib Teva B.V. se používá k léčbě:

- **Chronické myeloidní leukemie (CML).** Leukemie je nádorové onemocnění bílých krvinek. Bílé krvinky obvykle pomáhají organismu bojovat proti infekci. Chronická myeloidní leukemie je forma leukemie, při které určité abnormální bílé krvinky (nazvané myeloidní buňky) začnou růst nekontrolovaně.

U dospělých pacientů je Imatinib Teva B.V. určen k léčbě pokročilé fáze onemocnění (nazývaného blastická krize). U dětí a dospívajících může být Imatinib Teva B.V. použit k léčbě různých fází onemocnění (chronické, akcelerované fáze a blastické krize).

Imatinib Teva B.V. se také používá k léčbě dospělých a dětí s:

- **Philadelphia chromozom pozitivní akutní lymfatickou leukemií (Ph-pozitivní ALL).** Leukemie je nádorové onemocnění bílých krvinek. Bílé krvinky obvykle pomáhají tělu bojovat proti infekci. Akutní lymfatická leukemie je forma leukemie, při které určité abnormální bílé krvinky (nazvané lymfoblasty) začnou růst nekontrolovaně. Imatinib Teva B.V. tlumí růst těchto buněk.

Imatinib B.V. Teva se také používá k léčbě dospělých s:

- **Myelodysplastickým/myeloproliferativním onemocněním (MDS/MPD).** Jde o skupinu onemocnění krve, u kterých některé krvinky začnou růst nekontrolovaně. Imatinib Teva B.V. tlumí růst těchto buněk u určitého podtypu těchto onemocnění.
- **Hypereozinofilním syndromem (HES) a/nebo chronickou eozinofilní leukemií (CEL).**

Jsou to krevní onemocnění, při nichž určité krvinky (nazvané eozinofily) začnou růst nekontrolovaně. Imatinib Teva B.V. 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. Imatinib Teva B.V. tlumí růst těchto buněk.

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

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

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Imatinib Teva B.V. užívat

Imatinib Teva B.V. 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 Imatinib Teva B.V.

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

Pokud se Vás to týká, **oznamte to svému lékaři, aniž byste Imatinib Teva B.V. 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 přípravku Imatinib Teva B.V. 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. Imatinib Teva B.V. může hepatitidu B znovu aktivovat, což může v některých případech vést k úmrtí. Před zahájením léčby lékař pacienty pečlivě vyšetří s ohledem na možný výskyt známek této infekce.

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

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

Během užívání přípravku Imatinib Teva B.V. bude lékař pravidelně sledovat, zda lék účinkuje. Také Vám bude pravidelně kontrolovat krevní obraz a tělesnou hmotnost.

Děti a dospívající

Imatinib Teva B.V. je také léčba pro děti a dospívající 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 Imatinib Teva B.V., se může projevit pomalejší tělesný růst, než je běžné. Lékař bude sledovat růst při pravidelných návštěvách.

Další léčivé přípravky a Imatinib Teva B.V.

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 přípravkem Imatinib Teva B.V., mohou účinek přípravku Imatinib Teva B.V. ovlivňovat. Mohou zvýšit nebo naopak snížit účinnost přípravku Imatinib Teva, což vede buď ke zvýšení jeho nežádoucích účinků, nebo ke snížení jeho účinnosti. Stejně tak může Imatinib Teva B.V. 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 přípravku Imatinib Teva B.V. během těhotenství se nedoporučuje, pokud to není nezbytně nutné, protože může poškodit Vaše dítě. Lékař Vám vysvětlí možná rizika užívání přípravku Imatinib Teva B.V. během těhotenství.
- Ženám, které by mohly otěhotnět, se doporučuje během léčby účinná antikoncepce.
- Během léčby přípravkem Imatinib Teva B.V. nekojte.
- Pacienti, kteří se obávají o svou plodnost během užívání přípravku Imatinib Teva B.V., 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, neřídte nebo neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, dokud se nebudete opět cítit dobře.

3. Jak se Imatinib Teva B.V. užívá

Lékař Vám předepsal Imatinib Teva B.V., protože máte závažné onemocnění. Imatinib Teva B.V. 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 přípravku Imatinib Teva B.V., dokud Vám to lékař neřekne. Pokud nemůžete užívat lék podle pokynů svého lékaře nebo si myslíte, že ho již nepotřebujete, kontaktujte okamžitě svého lékaře.

Kolik přípravku Imatinib Teva B.V. máte užívat

Použití u dospělých

Lékař Vám přesně sdělí, kolik tablet přípravku Imatinib Teva B.V. máte užívat.

- **Jestliže jste léčen(a) pro CML:**
Obvyklá počáteční dávka je 600 mg užitá jako 6 tablet **jednou** denně.
- **Jestliže jste léčen(a) pro GIST:**
Počáteční dávka je 400 mg užitá jako 4 tablety **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 tablet), měl(a) byste užívat 4 tablety ráno a 4 tablety večer.

- **Jestliže jste léčen(a) pro Ph-pozitivní ALL:**
Počáteční dávka je 600 mg užitá jako 6 tablet **jednou** denně.
- **Jestliže jste léčen(a) pro MDS/MPD:**
Počáteční dávka je 400 mg užitá jako 4 tablety **jednou** denně.
- **Jestliže jste léčen(a) pro HES/CEL:**
Počáteční dávka je 100 mg užitá jako 1 tableta **jednou** denně. Podle Vaší odpovědi na léčbu může lékař zvážit zvýšení dávky na 400 mg podáním 4 tablet **jednou** denně.
- **Jestliže jste léčen(a) pro DFSP:**
Dávka je 800 mg denně (8 tablet), užitá jako 4 tablety ráno a 4 tablety večer.

Použití u dětí a dospívajících

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

Kdy a jak užívat Imatinib Teva B.V.

- **Imatinib Teva B.V. užívejte s jídlem.** Můžete tak předejít žaludečním potížím při užívání přípravku Imatinib Teva B.V..
- **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.
- Míchejte lžící, dokud se tablety zcela nerozpustí.
- Když je tableta rozpuštěná, vypijte ihned celý obsah sklenice. Stopy rozpuštěných tablet mohou zůstat na sklenici.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Jak dlouho se Imatinib Teva B.V. užívá

Imatinib Teva B.V. užívejte denně tak dlouho, jak Vám lékař sdělí.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Imatinib Teva B.V., 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 Imatinib Teva B.V.

- 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. Imatinib Teva B.V. může způsobit zadržování vody v těle (závažná retence tekutin)
- Příznaky infekce, jako je horečka, silná zimnice, bolest v krku nebo vředy v ústech. Imatinib Teva B.V. 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 1 000 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 (příznaky 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 zvracích, stolici nebo v moči, černá stolice (známky potíží zažívacího traktu)
- Závažný pokles výdeje moči, pocit žízně (známky potíží ledvin)
- Nevolnost (pocit na zvracení) s průjemem 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 červenýchrvinek)
- Bolest očí nebo zhoršené vidění, krvácení do očí
- Bolest v oblasti kyčlí nebo potíže při chůzi
- 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, pocitem závratí nebo mdlobou 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)

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit):

- Kombinace závažné rozsáhlé vyrážky, pocitu na zvracení, 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 (návrat nemoci) 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.**

Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

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

- Bolest hlavy nebo pocit únavy
- Nevolnosti (pocit na zvracení), zvracení, průjem nebo porucha zažívání
- Vyrážka
- Svalové křeče nebo bolest kloubů, svalů a kostí během užívání přípravku Imatinib Teva B.V. nebo po vysazení přípravku Imatinib Teva B.V..
- 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 neostře vidění
- Krvácení z nosu
- Bolest nebo zduření břicha, nadýmání, pálení žáhy nebo zácpa
- Svědění
- Neobvyklá ztráta vlasů nebo jejich prořidnutí
- Znecitlivění rukou nebo nohou
- Vředy v ústech
- Bolest 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, **oznamte to svému lékaři.**

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit):

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

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

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního**

systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Imatinib Teva B.V. uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je obal poškozený nebo zaznamenáte známky jeho porušení.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Imatinib Teva B.V. obsahuje

- Léčivou látkou je imatinibum (jako imatinibi mesilas).
- Jedna potahovaná tableta přípravku Imatinib Teva B.V. obsahuje imatinibum 100 mg (jako imatinibi mesilas).
- Dalšími složkami jsou hydrogenfosforečnan vápenatý, krospovidon a magnesium-stearát.
- Potahová vrstva tablety je vyrobena z částečně hydrolyzovaného polyvinylalkoholu, makrogolu, žlutého oxidu železitého (E172), mastku, oxidu titaničitého (E171) a červeného oxidu železitého (E172).

Jak Imatinib Teva B.V. vypadá a co obsahuje toto balení

Imatinib Teva B.V. 100 mg potahované tablety jsou tmavě žluté až hnědooranžové kulaté potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně. Tableta je označená „IT“ na jedné straně a na každé straně půlicí rýhy je označena „1“. Tablety mají průměr přibližně 9 mm.

Imatinib Teva B.V. 100 mg potahované tablety se dodává v balení, které obsahuje 60 nebo 120 potahovaných tablet v blístrech.

Imatinib Teva B.V. 100 mg potahované tablety se dodává v balení, které obsahuje 20x1, 60x1, 120x1 nebo 180x1 potahovanou tabletu v perforovaných jednodávkových blístrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

Výrobce

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Maďarsko

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Velká Británie

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komárov
Česká republika

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Španělsko

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Německo

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80. 31-546
Krakow
Polsko

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Chorvatsko

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland
TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti
UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα
Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España
Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France
Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska
Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland
Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland
ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia
Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος
Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija
UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Nederland
Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge
Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich
ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 0070

Polska
Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal
Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România
Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija
Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika
TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland
ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige
Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom
Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

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 na adrese <http://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro uživatele

Imatinib Teva B.V. 400 mg potahované tablety imatinibum

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je Imatinib Teva B.V. a k čemu se používá

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

Imatinib Teva B.V. se používá k léčbě:

- **Chronické myeloidní leukemie (CML).** Leukemie je nádorové onemocnění bílých krvinek. Bílé krvinky obvykle pomáhají organismu bojovat proti infekci. Chronická myeloidní leukemie je forma leukemie, při které určité abnormální bílé krvinky (nazvané myeloidní buňky) začnou růst nekontrolovaně.

U dospělých pacientů je Imatinib Teva B.V. určen k léčbě pokročilé fáze onemocnění (nazývaného blastická krize). U dětí a dospívajících může být Imatinib Teva B.V. použit k léčbě různých fází onemocnění (chronické, akcelerované fáze a blastické krize).

Imatinib Teva B.V. se také používá k léčbě dospělých a dětí s:

- **Philadelphia chromozom pozitivní akutní lymfatickou leukemií (Ph-pozitivní ALL).** Leukemie je nádorové onemocnění bílých krvinek. Bílé krvinky obvykle pomáhají tělu bojovat proti infekci. Akutní lymfatická leukemie je forma leukemie, při které určité abnormální bílé krvinky (nazvané lymfoblasty) začnou růst nekontrolovaně. Imatinib Teva B.V. tlumí růst těchto buněk.

Imatinib B.V. Teva se také používá k léčbě dospělých s:

- **Myelodysplastickým/myeloproliferativním onemocněním (MDS/MPD).** Jde o skupinu onemocnění krve, u kterých některé krvinky začnou růst nekontrolovaně. Imatinib Teva B.V. tlumí růst těchto buněk u určitého podtypu těchto onemocnění.
- **Hypereozinofilním syndromem (HES) a/nebo chronickou eozinofilní leukemií (CEL).**

Jsou to krevní onemocnění, při nichž určité krvinky (nazvané eozinofily) začnou růst nekontrolovaně. Imatinib Teva B.V. 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. Imatinib Teva B.V. tlumí růst těchto buněk.

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

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

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Imatinib Teva B.V. užívat

Imatinib Teva B.V. 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 Imatinib Teva B.V.:

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

Pokud se Vás to týká, **oznamte to svému lékaři, aniž byste Imatinib Teva B.V. 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 přípravku Imatinib Teva B.V. 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. Imatinib Teva B.V. může hepatitidu B znovu aktivovat, což může v některých případech vést k úmrtí. Před zahájením léčby lékař pacienty pečlivě vyšetří s ohledem na možný výskyt známek této infekce.

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

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

Během užívání přípravku Imatinib Teva B.V. bude lékař pravidelně sledovat, zda lék účinkuje. Také Vám bude pravidelně kontrolovat krevní obraz a tělesnou hmotnost.

Děti a dospívající

Imatinib Teva B.V. je také léčba pro děti a dospívající 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 Imatinib Teva B.V., se může projevit pomalejší tělesný růst, než je běžné. Lékař bude sledovat růst při pravidelných návštěvách.

Další léčivé přípravky a Imatinib Teva B.V.

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 přípravkem Imatinib Teva B.V., mohou účinek přípravku Imatinib Teva B.V. ovlivňovat. Mohou zvýšit nebo naopak snížit účinnost přípravku Imatinib Teva, což vede buď ke zvýšení jeho nežádoucích účinků, nebo ke snížení jeho účinnosti. Stejně tak může Imatinib Teva B.V. 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 přípravku Imatinib Teva B.V. během těhotenství se nedoporučuje, pokud to není nezbytně nutné, protože může poškodit Vaše dítě. Lékař Vám vysvětlí možná rizika užívání přípravku Imatinib Teva B.V. během těhotenství.
- Ženám, které by mohly otěhotnět, se doporučuje během léčby účinná antikoncepce.
- Během léčby přípravkem Imatinib Teva B.V. nekojte.
- Pacienti, kteří se obávají o svou plodnost během užívání přípravku Imatinib Teva B.V., 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, neřídte nebo neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, dokud se nebudete opět cítit dobře.

3. Jak se Imatinib Teva B.V. užívá

Lékař Vám předepsal Imatinib Teva B.V., protože máte závažné onemocnění. Imatinib Teva B.V. 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 přípravku Imatinib Teva B.V., dokud Vám to lékař neřekne. Pokud nemůžete užívat lék podle pokynů svého lékaře nebo si myslíte, že ho již nepotřebujete, kontaktujte okamžitě svého lékaře.

Kolik přípravku Imatinib Teva B.V. máte užívat

Použití u dospělých

Lékař Vám přesně sdělí, kolik tablet přípravku Imatinib Teva B.V. máte užívat.

- **Jestliže jste léčen(a) pro CML:**
Obvyklá počáteční dávka je 600 mg užitá jako jedna 400mg tableta a dvě 100mg tablety **jednou** denně.
- **Jestliže jste léčen(a) pro GIST:**
Počáteční dávka je 400 mg užitá jako jedna tableta **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 (2 tablety), měl(a) byste užívat jednu tabletu ráno a jednu tabletu večer.

- **Jestliže jste léčen(a) pro Ph-pozitivní ALL:**
Počáteční dávka je 600 mg užitá jako jedna 400mg tableta a dvě 100mg tablety **jednou** denně.
- **Jestliže jste léčen(a) pro MDS/MPD:**
Počáteční dávka je 400 mg užitá jako jedna tableta **jednou** denně.
- **Jestliže jste léčen(a) pro HES/CEL:**
Počáteční dávka je 100 mg užitá jako jedna 100mg tableta **jednou** denně. Podle Vaší odpovědi na léčbu může lékař zvážit zvýšení dávky na 400 mg podáním jedné 400mg tablety **jednou** denně.
- **Jestliže jste léčen(a) pro DFSP:**
Dávka je 800 mg denně (2 tablety), užitá jako jedna tableta ráno a jedna tableta večer.

Použití u dětí a dospívajících

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

Kdy a jak užívat Imatinib Teva B.V.

- **Imatinib Teva B.V. užívejte s jídlem.** Můžete tak předejít žaludečním potížím při užívání přípravku Imatinib Teva B.V..
- **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 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.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Jak dlouho se Imatinib Teva B.V. užívá

Imatinib Teva B.V. užívejte denně tak dlouho, jak Vám lékař sdělí.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Imatinib Teva B.V., 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 Imatinib Teva B.V.

- 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. Imatinib Teva B.V. může způsobit zadržování vody v těle (závažná retence tekutin)
- Příznaky infekce, jako je horečka, silná zimnice, bolest v krku nebo vředy v ústech. Imatinib Teva B.V. 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 1 000 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 (příznaky 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 zvracích, stolici nebo v moči, černá stolice (známky potíží zažívacího traktu)
- Závažný pokles výdeje moči, pocit žízně (známky potíží ledvin)
- Nevolnost (pocit na zvracení) s průjemem 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 v oblasti kyčlí nebo potíže při chůzi
- 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, pocitem závratí nebo mdlobou 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)

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit):

- Kombinace závažné rozsáhlé vyrážky, pocitu na zvracení, 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 (návrat nemoci) 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.**

Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

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

- Bolest hlavy nebo pocit únavy
- Nevolnosti (pocit na zvracení), zvracení, průjem nebo porucha zažívání
- Vyrážka
- Svalové křeče nebo bolest kloubů, svalů a kostí během užívání přípravku Imatinib Teva B.V. nebo po vysazení přípravku Imatinib Teva B.V..
- 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 neostře vidění
- Krvácení z nosu
- Bolest nebo zduření břicha, nadýmání, pálení žáhy nebo zácpa
- Svědění
- Neobvyklá ztráta vlasů nebo jejich prořidnutí
- Znecitlivění rukou nebo nohou
- Vředy v ústech
- Bolest 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, **oznamte to svému lékaři.**

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit):

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

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

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního**

systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Imatinib Teva B.V. uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je obal poškozený nebo zaznamenáte známky jeho porušení.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Imatinib Teva B.V. obsahuje

- Léčivou látkou je imatinibum (jako imatinibi mesilas).
- Jedna potahovaná tableta přípravku Imatinib Teva B.V. obsahuje imatinibum 400 mg (jako imatinibi mesilas).
- Dalšími složkami jsou hydrogenfosforečnan vápenatý, krospovidon a magnesium-stearát.
- Potahová vrstva tablety je z částečně hydrolyzovaného polyvinylalkoholu, makrogolu, žlutého oxidu železitého (E172), mastku, oxidu titaničitého (E171) a červeného oxidu železitého (E172).

Jak Imatinib Teva B.V. vypadá a co obsahuje toto balení

Imatinib Teva B.V. 400 mg potahované tablety jsou tmavě žluté až hnědooranžové podlouhlé potahované tablety s půlicí rýhou na jedné straně. Tableta je označená „IT“ na jedné straně a na každé straně půlicí rýhy je označena „4“. Tablety jsou přibližně 20 mm dlouhé a 10 mm široké.

Imatinib Teva B.V. 400 mg potahované tablety se dodává v balení, které obsahuje 30 nebo 90 potahovaných tablet v blistrech.

Imatinib Teva B.V. 400 mg potahované tablety se dodává v balení, které obsahuje 30x1 nebo 90x1 potahovanou tabletu v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

Výrobce

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Maďarsko

TEVA UK Ltd
Brampton Road

Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Velká Británie

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komárov
Česká republika

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Španělsko

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Německo

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80. 31-546
Krakow
Polsko

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Chorvatsko

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.

Tel: +49 731 402 08

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 0070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

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 na adrese <http://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro uživatele

Imatinib Teva B.V. 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 Imatinib Teva B.V. a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Imatinib Teva B.V. užívat
3. Jak se Imatinib Teva B.V. používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Imatinib Teva B.V. uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Imatinib Teva B.V. a k čemu se používá

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

Imatinib Teva B.V. se používá k léčbě:

- **Chronické myeloidní leukemie (CML).** Leukemie je nádorové onemocnění bílých krvinek. Bílé krvinky obvykle pomáhají organismu bojovat proti infekci. Chronická myeloidní leukemie je forma leukemie, při které určité abnormální bílé krvinky (nazvané myeloidní buňky) začnou růst nekontrolovaně.

U dospělých pacientů je Imatinib Teva B.V. určen k léčbě pokročilé fáze onemocnění (nazývaného blastická krize). U dětí a dospívajících může být Imatinib Teva B.V. použit k léčbě různých fází onemocnění (chronické, akcelerované fáze a blastické krize).

Imatinib Teva B.V. se také používá k léčbě dospělých a dětí s:

- **Philadelphia chromozom pozitivní akutní lymfatickou leukemií (Ph-pozitivní ALL).** Leukemie je nádorové onemocnění bílých krvinek. Bílé krvinky obvykle pomáhají tělu bojovat proti infekci. Akutní lymfatická leukemie je forma leukemie, při které určité abnormální bílé krvinky (nazvané lymfoblasty) začnou růst nekontrolovaně. Imatinib Teva B.V. tlumí růst těchto buněk.

Imatinib B.V. Teva se také používá k léčbě dospělých s:

- **Myelodysplastickým/myeloproliferativním onemocněním (MDS/MPD).** Jde o skupinu onemocnění krve, u kterých některé krvinky začnou růst nekontrolovaně. Imatinib Teva B.V. tlumí růst těchto buněk u určitého podtypu těchto onemocnění.
- **Hypereozinofilním syndromem (HES) a/nebo chronickou eozinofilní leukemií (CEL).**

Jsou to krevní onemocnění, při nichž určité krvinky (nazvané eozinofily) začnou růst nekontrolovaně. Imatinib Teva B.V. 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. Imatinib Teva B.V. tlumí růst těchto buněk.

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

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

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Imatinib Teva B.V. užívat

Imatinib Teva B.V. 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 Imatinib Teva B.V.

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

Pokud se Vás to týká, **oznamte to svému lékaři, aniž byste Imatinib Teva B.V. 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 přípravku Imatinib Teva B.V. 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. Imatinib Teva B.V. může hepatitidu B znovu aktivovat, což může v některých případech vést k úmrtí. Před zahájením léčby lékař pacienty pečlivě vyšetří s ohledem na možný výskyt známek této infekce.

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

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

Během užívání přípravku Imatinib Teva B.V. bude lékař pravidelně sledovat, zda lék účinkuje. Také Vám bude pravidelně kontrolovat krevní obraz a tělesnou hmotnost.

Děti a dospívající

Imatinib Teva B.V. je také léčba pro děti a dospívající 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 Imatinib Teva B.V., se může projevit pomalejší tělesný růst, než je běžné. Lékař bude sledovat růst při pravidelných návštěvách.

Další léčivé přípravky a Imatinib Teva B.V.

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 přípravkem Imatinib Teva B.V., mohou účinek přípravku Imatinib Teva B.V. ovlivňovat. Mohou zvýšit nebo naopak snížit účinnost přípravku Imatinib Teva, což vede buď ke zvýšení jeho nežádoucích účinků, nebo ke snížení jeho účinnosti. Stejně tak může Imatinib Teva B.V. 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 přípravku Imatinib Teva B.V. během těhotenství se nedoporučuje, pokud to není nezbytně nutné, protože může poškodit Vaše dítě. Lékař Vám vysvětlí možná rizika užívání přípravku Imatinib Teva B.V. během těhotenství.
- Ženám, které by mohly otěhotnět, se doporučuje během léčby účinná antikoncepce.
- Během léčby přípravkem Imatinib Teva B.V. nekojte.
- Pacienti, kteří se obávají o svou plodnost během užívání přípravku Imatinib Teva B.V., 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, neřídte nebo neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, dokud se nebudete opět cítit dobře.

3. Jak se Imatinib Teva B.V. užívá

Lékař Vám předepsal Imatinib Teva B.V., protože máte závažné onemocnění. Imatinib Teva B.V. 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 přípravku Imatinib Teva B.V., dokud Vám to lékař neřekne. Pokud nemůžete užívat lék podle pokynů svého lékaře nebo si myslíte, že ho již nepotřebujete, kontaktujte okamžitě svého lékaře.

Kolik přípravku Imatinib Teva B.V. máte užívat

Použití u dospělých

Lékař Vám přesně sdělí, kolik tobolek přípravku Imatinib Teva B.V. máte užívat.

- **Jestliže jste léčen(a) pro CML:**
Obvyklá počáteční dávka je 600 mg užitá 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 1 tobolka **jednou** denně. Podle Vaší odpovědi na léčbu může lékař zvážit zvýšení dávky na 400 mg podáním 4 tobolek **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 přípravku Imatinib Teva B.V. má být Vašemu dítěti podáno. Množství podaného přípravku Imatinib Teva B.V. závisí na zdravotním stavu dítěte, na jeho tělesné hmotnosti a výšce. Celková podaná denní dávka u dětí a dospívajících nesmí překročit dávku 800 mg pro CML a 600 mg pro Ph-pozitivní ALL. Léčba může být dítěti podávána buď jednou denně, nebo může být dávka rozdělena do dvou podání (polovina dávky ráno a polovina večer).

Kdy a jak užívat Imatinib Teva B.V.

- **Imatinib Teva B.V. užívejte s jídlem.** Můžete tak předejít žaludečním potížím při užívání přípravku Imatinib Teva B.V..
- **Tobolky polykejte celé a zapijte je velkou sklenicí vody.** Tobolky neotvírejte ani nedrťte, pokud nemáte problémy 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 Imatinib Teva B.V. užívá

Imatinib Teva B.V. užívejte denně tak dlouho, jak Vám lékař sdělí.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Imatinib Teva B.V., než jste měl(a)

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

Jestliže jste zapomněl(a) užít Imatinib Teva B.V.

- 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.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

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

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. 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. Imatinib Teva B.V. může způsobit zadržování vody v těle (závažná retence tekutin)
- Příznaky infekce, jako je horečka, silná zimnice, bolest v krku nebo vředy v ústech. Imatinib Teva B.V. 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 1 000 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 (příznaky 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 zvracích, stolici nebo v moči, černá stolice (známky potíží zažívacího traktu)
- Závažný pokles výdeje moči, pocit žízně (známky potíží ledvin)
- Nevolnost (pocit na zvracení) s průjemem 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 v oblasti kyčlí nebo potíže při chůzi
- 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, pocitem závratí nebo mdlobou 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)

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit):

- Kombinace závažné rozsáhlé vyrážky, pocitu na zvracení, 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 (návrtá nemoci) 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.**

Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

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

- Bolest hlavy nebo pocit únavy
- Nevolnosti (pocit na zvracení), zvracení, průjem nebo porucha zažívání
- Vyrážka
- Svalové křeče nebo bolest kloubů, svalů a kostí během užívání přípravku Imatinib Teva B.V. nebo po vysazení přípravku Imatinib Teva B.V..
- 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 neostře vidění
- Krvácení z nosu
- Bolest nebo zduření břicha, nadýmání, pálení žáhy nebo zácpa
- Svědění
- Neobvyklá ztráta vlasů nebo jejich prořívnutí
- Znečitlivění rukou nebo nohou
- Vředy v ústech
- Bolest 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, **oznamte to svému lékaři.**

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit):

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

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak Imatinib Teva B.V. uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Skladujte při teplotě do 30 °C.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je obal poškozený nebo zaznamenáte známky jeho porušení.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Imatinib Teva B.V. obsahuje

- Léčivou látkou je imatinibum (jako imatinibi mesilas).
- Jedna tvrdá tobolka přípravku Imatinib Teva B.V. obsahuje imatinibum 100 mg (jako imatinibi mesilas).
- Dalšími složkami jsou mannitol, krospovidon, magnesium-stearát a koloidní bezvodý oxid křemičitý. Tobolka je složena z želatiny, oxidu titaničitýho (E171), žlutého oxidu železitýho (E172) a červeného oxidu železitýho (E172). Tiskařský inkoust je složen z šelaku, černého oxidu železitýho (E172) a propylenglykolu.

Jak Imatinib Teva B.V. vypadá a co obsahuje toto balení

Imatinib Teva B.V. 100 mg tvrdé tobolky jsou neprůhledné oranžové tobolky s černým označením 7629 na těle tobolky a černým označením Teva na víčku. Tobolka obsahuje bílý až světle žlutý granulovaný prášek. Tobolky jsou přibližně 19 mm dlouhé a 7 mm široké.

Imatinib Teva B.V. 100 mg tvrdé tobolky se dodává v balení, které obsahuje 60 nebo 120 tvrdých tobolek v blistrech.

Imatinib Teva B.V. 100 mg tvrdé tobolky se dodává v balení, které obsahuje 20x1, 60x1, 120x1 nebo 180x1 tvrdou tobolku v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

Výrobce

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Maďarsko

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park
Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG

Velká Británie

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komárov
Česká republika

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Španělsko

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Německo

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80. 31-546
Krakow
Polsko

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Chorvatsko

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

UAB “Sicor Biotech“ Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB “Sicor Biotech” filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 0070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

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 na adrese <http://www.ema.europa.eu>

Příbalová informace: informace pro uživatele

Imatinib Teva 400 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 Imatinib Teva B.V. a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Imatinib Teva B.V. užívat
3. Jak se Imatinib Teva B.V. používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Imatinib Teva B.V. uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Imatinib Teva B.V. a k čemu se používá

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

Imatinib Teva B.V. se používá k léčbě:

- **Chronické myeloidní leukemie (CML).** Leukemie je nádorové onemocnění bílých krvinek. Bílé krvinky obvykle pomáhají organismu bojovat proti infekci. Chronická myeloidní leukemie je forma leukemie, při které určité abnormální bílé krvinky (nazvané myeloidní buňky) začnou růst nekontrolovaně.

U dospělých pacientů je Imatinib Teva B.V. určen k léčbě pokročilé fáze onemocnění (nazývaného blastická krize). U dětí a dospívajících může být Imatinib Teva B.V. použit k léčbě různých fází onemocnění (chronické, akcelerované fáze a blastické krize).

Imatinib Teva B.V. se také používá k léčbě dospělých a dětí s:

- **Philadelphia chromozom pozitivní akutní lymfatickou leukemií (Ph-pozitivní ALL).** Leukemie je nádorové onemocnění bílých krvinek. Bílé krvinky obvykle pomáhají tělu bojovat proti infekci. Akutní lymfatická leukemie je forma leukemie, při které určité abnormální bílé krvinky (nazvané lymfoblasty) začnou růst nekontrolovaně. Imatinib Teva B.V. tlumí růst těchto buněk.

Imatinib B.V. Teva se také používá k léčbě dospělých s:

- **Myelodysplastickým/myeloproliferativním onemocněním (MDS/MPD).** Jde o skupinu onemocnění krve, u kterých některé krvinky začnou růst nekontrolovaně. Imatinib Teva B.V. tlumí růst těchto buněk u určitého podtypu těchto onemocnění.
- **Hypereozinofilním syndromem (HES) a/nebo chronickou eozinofilní leukemií (CEL).**

Jsou to krevní onemocnění, při nichž určité krvinky (nazvané eozinofily) začnou růst nekontrolovaně. Imatinib Teva B.V. 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. Imatinib Teva B.V. tlumí růst těchto buněk.

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

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

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Imatinib Teva B.V. užívat

Imatinib Teva B.V. 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 Imatinib Teva B.V.

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

Pokud se Vás to týká, **oznamte to svému lékaři, aniž byste Imatinib Teva B.V. 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 přípravku Imatinib Teva B.V. 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. Imatinib Teva B.V. může hepatitidu B znovu aktivovat, což může v některých případech vést k úmrtí. Před zahájením léčby lékař pacienty pečlivě vyšetří s ohledem na možný výskyt známek této infekce.

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

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

Během užívání přípravku Imatinib Teva B.V. bude lékař pravidelně sledovat, zda lék účinkuje. Také Vám bude pravidelně kontrolovat krevní obraz a tělesnou hmotnost.

Děti a dospívající

Imatinib Teva B.V. je také léčba pro děti a dospívající 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 Imatinib Teva B.V., se může projevit pomalejší tělesný růst, než je běžné. Lékař bude sledovat růst při pravidelných návštěvách.

Další léčivé přípravky a Imatinib Teva B.V.

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 přípravkem Imatinib Teva B.V., mohou účinek přípravku Imatinib Teva B.V. ovlivňovat. Mohou zvýšit nebo naopak snížit účinnost přípravku Imatinib Teva, což vede buď ke zvýšení jeho nežádoucích účinků, nebo ke snížení jeho účinnosti. Stejně tak může Imatinib Teva B.V. 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 přípravku Imatinib Teva B.V. během těhotenství se nedoporučuje, pokud to není nezbytně nutné, protože může poškodit Vaše dítě. Lékař Vám vysvětlí možná rizika užívání přípravku Imatinib Teva B.V. během těhotenství.
- Ženám, které by mohly otěhotnět, se doporučuje během léčby účinná antikoncepce.
- Během léčby přípravkem Imatinib Teva B.V. nekojte.
- Pacienti, kteří se obávají o svou plodnost během užívání přípravku Imatinib Teva B.V., 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, neřídte nebo neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, dokud se nebudete opět cítit dobře.

3. Jak se Imatinib Teva B.V. užívá

Lékař Vám předepsal Imatinib Teva B.V., protože máte závažné onemocnění. Imatinib Teva B.V. 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 přípravku Imatinib Teva B.V., dokud Vám to lékař neřekne. Pokud nemůžete užívat lék podle pokynů svého lékaře nebo si myslíte, že ho již nepotřebujete, kontaktujte okamžitě svého lékaře.

Kolik přípravku Imatinib Teva B.V. máte užívat

Použití u dospělých

Lékař Vám přesně sdělí, kolik tobolek přípravku Imatinib Teva B.V. máte užívat.

- **Jestliže jste léčen(a) pro CML:**
Obvyklá počáteční dávka je 600 mg užitá jako jedna 400mg tobolka a dvě 100mg tobolky **jednou** denně.
- **Jestliže jste léčen(a) pro GIST:**
Počáteční dávka je 400 mg užitá jako jedna tobolka **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 (2 tobolky), měl(a) byste užívat jednu tobolku ráno a jednu tobolku večer.

- **Jestliže jste léčen(a) pro Ph-pozitivní ALL:**
Počáteční dávka je 600 mg užitá jako jedna 400mg tobolka a dvě 100mg tobolky **jednou** denně.
- **Jestliže jste léčen(a) pro MDS/MPD:**
Počáteční dávka je 400 mg užitá jako jedna tobolka **jednou** denně.
- **Jestliže jste léčen(a) pro HES/CEL:**
Počáteční dávka je 100 mg užitá jako jedna 100mg tobolka **jednou** denně. Podle Vaší odpovědi na léčbu může lékař zvážit zvýšení dávky na 400 mg podáním jedné 400mg tobolky **jednou** denně.
- **Jestliže jste léčen(a) pro DFSP:**
Dávka je 800 mg denně (2 tobolky), užitá jako jedna tobolka ráno a jedna tobolka večer.

Použití u dětí a dospívajících

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

Kdy a jak užívat Imatinib Teva B.V.

- **Imatinib Teva B.V. užívejte s jídlem.** Můžete tak předejít žaludečním potížím při užívání Imatinibu Teva B.V..
- **Tobolky polykejte celé a zapijte je velkou sklenicí vody.** Tobolky neotvírejte ani nedrťte, pokud nemáte problémy 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 Imatinib Teva B.V. užívá

Imatinib Teva B.V. užívejte denně tak dlouho, jak Vám lékař sdělí.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Imatinib Teva B.V., než jste měl(a)

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

Jestliže jste zapomněl(a) užít Imatinib Teva B.V.

- 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.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

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

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. 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. Imatinib Teva B.V. může způsobit zadržování vody v těle (závažná retence tekutin)
- Příznaky infekce, jako je horečka, silná zimnice, bolest v krku nebo vředy v ústech. Imatinib Teva B.V. 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 1 000 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 (příznaky 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 zvracích, stolici nebo v moči, černá stolice (známky potíží zažívacího traktu)
- Závažný pokles výdeje moči, pocit žízně (známky potíží ledvin)
- Nevolnost (pocit na zvracení) s průjemem 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 červenýchrvinek)
- Bolest očí nebo zhoršené vidění, krvácení do očí
- Bolest v oblasti kyčlí nebo potíže při chůzi
- 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, pocitem závratí nebo mdlobou 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)

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit):

- Kombinace závažné rozsáhlé vyrážky, pocitu na zvracení, 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 (návrtá nemoci) 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.**

Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

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

- Bolest hlavy nebo pocit únavy
- Nevolnosti (pocit na zvracení), zvracení, průjem nebo porucha zažívání
- Vyrážka
- Svalové křeče nebo bolest kloubů, svalů a kostí během užívání přípravku Imatinib Teva B.V. nebo po vysazení přípravku Imatinib Teva B.V..
- 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 prořidnutí
- Znecitlivění rukou nebo nohou
- Vředy v ústech
- Bolest 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, **oznamte to svému lékaři.**

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit):

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

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak Imatinib Teva B.V. uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Skladujte při teplotě do 30 °C.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že je obal poškozený nebo zaznamenáte známky jeho porušení.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Imatinib Teva B.V. obsahuje

- Léčivou látkou je imatinibum (jako imatinibi mesilas).
- Jedna tvrdá tobolka přípravku Imatinib Teva B.V. obsahuje imatinibum 400 mg (jako imatinibi mesilas).
- Dalšími složkami jsou mannitol, krospondon, magnesium-stearát a koloidní bezvodý oxid křemičitý. Tobolka je složena z želatiny, oxidu titaničitého (E171), žlutého oxidu železitého (E172) a červeného oxidu železitého (E172). Tiskařský inkoust je složen z šelaku, černého oxidu železitého (E172) a propylenglykolu.

Jak Imatinib Teva B.V. vypadá a co obsahuje toto balení

Imatinib Teva B.V. 400 mg jsou neprůhledné oranžové tobolky s černým označením 7630 na těle tobolky a černým označením Teva na víčku. Tobolka obsahuje bílý až světle žlutý granulovaný prášek. Tobolky jsou přibližně 23 mm dlouhé a 9 mm široké.

Imatinib Teva B.V. 400 mg tvrdé tobolky se dodává v balení, které obsahuje 30 nebo 90 tvrdých tobolek v blistrech.

Imatinib Teva B.V. 400 mg tvrdé tobolky se dodává v balení, které obsahuje 30x1 nebo 90x1 tvrdou tobolku v perforovaných jednodávkových blistrech.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

Výrobce

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Maďarsko

TEVA UK Ltd
Brampton Road
Hampden Park

Eastbourne, East Sussex
BN22 9AG
Velká Británie

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, c.p. 305, 74770
Opava-Komárov
Česká republika

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Španělsko

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Německo

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80. 31-546
Krakow
Polsko

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nizozemsko

PLIVA Croatia Ltd.
Prilaz baruna Filipovica 25
10000 Zagreb
Chorvatsko

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

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

TEVA GmbH
Tel: +49 731 402 08

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 0203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG,
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 820 73 73

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland, L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Eesti

UAB "Sicor Biotech" Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 78 00

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321740

Ísland

ratiopharm Oy, Finnland
Sími: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 02 89 17 98 1

Κύπρος

Teva Ελλάς Α.Ε., Ελλάδα
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB "Sicor Biotech" filiāle Latvijā
Tel: +371 673 23 666

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66 77 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1 97 0070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +40 21 230 65 24

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 57 26 79 11

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628500

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 na adrese <http://www.ema.europa.eu>