

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Imatinib medac 100 mg tvrdé kapsuly
Imatinib medac 400 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Imatinib medac 100 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg imatinibu (vo forme mesilátu).

Imatinib medac 400 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 400 mg imatinibu (vo forme mesilátu).

Pomocná látka (látky) so známym účinkom:

Imatinib medac 100 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 12,518 mg monohydrátu laktózy.

Imatinib medac 400 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 50,072 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula

Imatinib medac 100 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula veľkosti 3 s oranžovým telom a vrchnákom.

Imatinib medac 400 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula veľkosti "00" s telom karamelovej farby a vrchnákom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Imatinib medac je indikovaný na liečbu:

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

Účinnok imatinibu na výsledok transplantácie kostnej drene sa nestanovil.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Pre dávky 400 mg a vyššie (pozri nižšie uvedené odporúčané dávkovanie) je k dispozícii 400 mg kapsula (nedá sa deliť).

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

U pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať kapsuly (napr. pediatrickí pacienti), možno obsah kapsúl zriediť v pohári obyčajnej vody alebo jablkovej šťavy.

Dávkovanie pri CML u dospelých pacientov

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

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

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

Dávkovanie pri CML u pediatrických pacientov

Dávkovanie u pediatrických pacientov sa stanovuje podľa plochy povrchu tela (mg/m^2). Odporúča sa denná dávka $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ u pediatrických pacientov chronickej fázy CML a v pokročilých fázach CML (nemá sa prekročiť celková dávka 800 mg). Akcelerovaná fáza je prechodná fáza medzi chronickou fázou a nástupom blastickej krízy. Považuje sa za prvý prejav rezistencie voči terapii. Liek možno podávať buď raz denne, alebo dennú dávku možno rozdeliť na dve podania – jedno ráno a jedno večer. Odporúčania pre dávkovanie sa v súčasnosti zakladajú na malom počte pediatrických pacientov (pozri časti 5.1 a 5.2). Nie sú skúsenosti s liečbou detí mladších ako 2 roky.

O zvýšení dávky z $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ denne na $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ denne (nemá sa prekročiť celková dávka 800 mg) možno uvažovať, pokiaľ nevzniknú závažné nežiaduce reakcie na liek a nie je prítomná závažná neutropénia alebo trombocytopenia nesúvisiaca s leukémiou, za nasledujúcich okolností: progresia ochorenia (kedykoľvek); nedosiahnutie uspokojivej hematologickej odpovede po najmenej 3 mesiacoch liečby; nedosiahnutie cytogenetickej odpovede po 12 mesiacoch liečby alebo vymiznutie predtým dosiahnutej hematologickej a/alebo cytogenetickej odpovede. Po zvýšení dávky sa musia

pacienti dôsledne sledovať kvôli možnosti zvýšeného výskytu nežiaducich reakcií pri vyšších dávkovaniach.

Dávkovanie pri Ph+ ALL u dospelých pacientov

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

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

U dospelých pacientov s relapsom alebo refraktérnou Ph+ ALL sa monoterapia imatinibom v dávke 600 mg/deň môže podávať až do nástupu progresie ochorenia.

Dávkovanie pri Ph+ ALL u detí

Dávkovanie u detí sa má stanoviť podľa plochy povrchu tela (mg/m^2). U detí s Ph+ ALL sa odporúča denná dávka $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ (nesmie byť prekročená celková dávka 600 mg).

Dávkovanie pri MDS/MPD u dospelých pacientov

U dospelých pacientov s MDS/MPD je odporúčaná dávka imatinibu 400 mg/deň.

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

Dávkovanie pri HES/CEL u dospelých pacientov

U dospelých pacientov s HES/CEL je odporúčaná dávka imatinibu 100 mg/deň.

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

V liečbe sa pokračuje, kým je pre pacienta prínosom.

Dávkovanie pri DFSP u dospelých pacientov

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

Úprava dávkovania pri nežiaducich reakciách pri všetkých indikáciách u dospelých a pediatrických pacientov

Nehematologické nežiaduce reakcie

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

Ak sa zvýši bilirubín > 3-násobok stanovenej hornej hranice normálneho rozmedzia (IULN) alebo pečeňové aminotransferázy > 5-násobok IULN, imatinib sa musí vysadiť, kým sa hladiny bilirubínu nevrátia < 1,5-násobok IULN a hladiny aminotransferáz < 2,5-násobok IULN. V liečbe imatinibom potom možno pokračovať so zníženou dennou dávkou.

U dospelých sa dávka znižuje zo 400 mg na 300 mg alebo zo 600 mg na 400 mg alebo z 800 mg na 600 mg, a u pediatrických pacientov z $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ na $260 \text{ mg}/\text{m}^2$ /deň.

Hematologické nežiaduce reakcie

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

Úprava dávky pre neutropéniu a trombocytopéniu:

Terapeutická indikácia	Neutropéniová a trombocytopéniová toxicita	Úprava dávkovania
HES/CEL (začiatková dávka 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	1. Prerušit' podávanie imatinibu, kým ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l a počet trombocytov ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Pokračovať v liečbe imatinibom predošlou dávkou (t. j. pred závažnou nežiaducou reakciou).
Chronická fáza CML, MDS/MPD (začiatková dávka 400 mg) HES/CEL (pri dávke 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	1. Prerušit' podávanie imatinibu, kým ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l a počet trombocytov ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Pokračovať v liečbe imatinibom predošlou dávkou (t. j. pred závažnou nežiaducou reakciou). 3. Pri opakovanom poklese ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počtu trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l zopakovať krok 1 a pokračovať v liečbe imatinibom zníženou dávkou 300 mg.
Chronická fáza CML u pediatrických pacientov (pri dávke 340 mg/m ²)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počet trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l	1. Prerušit' podávanie imatinibu, kým ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l a počet trombocytov ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Pokračovať v liečbe imatinibom predošlou dávkou (t. j. pred závažnou nežiaducou reakciou). 3. Pri opakovanom poklese ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/alebo počtu trombocytov < 50 x 10 ⁹ /l zopakovať krok 1 a pokračovať v liečbe imatinibom zníženou dávkou 260 mg/m ² .

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

Osobitné skupiny pacientov

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

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

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

Hodnotenie poruchy funkcie pečene:

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

ULN = horná hranica normálneho rozmedzia zdravotníckeho zariadenia

AST = aspartátaminotransferáza

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

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

Spôsob podávania

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

U pacientov, ktorí nie sú schopní prehltať filmom obalené tablety, možno tablety rozpustiť v pohári neperlivej vody alebo jablkového džúsu.

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

Hypotyreóza

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

Hepatotoxicita

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

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

Reaktivácia hepatitídy B

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

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

Zadržiavanie tekutiny

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

Pacienti s ochorením srdca

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

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

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

Gastrointestinálne krvácanie

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

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

Syndróm z rozpadu nádoru

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

Laboratórne vyšetrenia

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

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

U pacientov so zhoršenou funkciou obličiek sa expozícia imatinibu v plazme zdá byť vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek pravdepodobne ako následok zvýšenej plazmatickej hladiny alfa-kyslého glykoproteínu (AGP), bielkoviny, ktorá viaže imatinib u týchto pacientov. Pacientom so zhoršenou funkciou obličiek sa podáva najnižšia začiatková dávka. Pri liečbe pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek je potrebná opatrnosť. Dávku možno znížiť, ak nie je tolerovaná (pozri časti 4.2 a 5.2).

Dlhodobá liečba imatinibom môže byť spojená s klinicky významným poklesom funkcie obličiek. Pred začatím liečby imatinibom je preto potrebné vyšetriť funkciu obličiek a dôkladne ju kontrolovať počas liečby, osobitnú pozornosť treba venovať pacientom vykazujúcim rizikové faktory pre renálnu dysfunkciu. Ak sa zistí renálna dysfunkcia, je potrebné predpísať adekvátnu liečbu a starostlivosť v súlade so štandardnými klinickými postupmi.

Pediatrická populácia

Zaznamenali sa hlásenia o prípadoch spomalenia rastu u detí a prepubertálnych detí, ktoré dostávali imatinib. V pozorovacej štúdií v pediatrickej populácii s CML sa po 12 a 24 mesiacoch liečby zaznamenal nezávisle na stave dospievania alebo pohlavia v dvoch menších podskupinách štatisticky významný pokles (avšak s nejasným klinickým významom) v skóre štandardnej odchýlky pre priemernú výšku. Počas liečby imatinibom sa preto odporúča dôkladné monitorovanie rastu pediatrických pacientov (pozri časť 4.8).

Laktóza

Imatinib medac obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami súvisiacimi s intoleranciou laktózy, s lapónskou laktázovou deficienciou alebo s malabsorbciou glukózo-galaktózy nemajú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Liečivá, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie imatinibu

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

Liečivá, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie imatinibu

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

Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môže imatinib zmeniť

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

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

Imatinib *in vitro* inhibuje aktivitu izoenzýmu CYP2D6 cytochrómu P450 v podobných koncentráciách, aké ovplyvňujú aktivitu CYP3A4. Imatinib v dávke 400 mg dvakrát denne mal inhibičný účinok na metabolizmus metoprololu sprostredkovaný CYP2D6 so zvýšením C_{max} a AUC metoprololu približne o 23 % (90 % CI [1,16 – 1,30]). Keď sa imatinib podáva súčasne so substrátmi CYP2D6, sa úprava dávky nepovažuje za potrebnú. Pri substrátoch CYP2D6 s úzkym terapeutickým oknom, ako je metoprolol, sa však odporúča opatrnosť. U pacientov liečených metoprololom sa pri podávaní imatinibu musí zväžiť klinické monitorovanie.

Imatinib *in vitro* inhibuje O-glukuronidáciu paracetamolu s hodnotou K_i 58,5 $\mu\text{mol/l}$. Táto inhibícia sa nepozorovala *in vivo* po podaní imatinibu 400 mg a paracetamolu 1000 mg. Vyššie dávky imatinibu a paracetamolu sa nesledovali. Pri súčasnom používaní vysokých dávok imatinibu a paracetamolu sa preto musí postupovať opatrne.

U pacientov po tyreoidektómii, ktorí dostávajú levotyroxín, sa pri súčasnom podávaní imatinibu môže znížiť expozičnú levotyroxínu v plazme (pozri časť 4.4). Mechanizmus pozorovanej interakcie však v súčasnosti nie je známy. Pri pacientoch s tyreoidektómiou, ktorí užívajú levotyroxín a imatinib, sa odporúča postupovať opatrne.

Existujú klinické skúsenosti so súčasným podávaním imatinibu a chemoterapie u pacientov s Ph+ ALL (pozri časť 5.1), ale liekové interakcie medzi imatinibom a režimami chemoterapie nie sú

uspokojivo opísané. Nežiaduce udalosti pri imatinibe napr. hepatotoxicita, myelosupresia alebo iné sa môžu zhoršiť a bolo hlásené, že súčasné použitie s L-asparaginázou sa môže spájať so zvýšenou hepatotoxicitou (pozri časť 4.8). Užívanie imatinibu v kombinácii s inými chemoterapeutikami preto vyžaduje mimoriadnu opatnosť.

Pediatrická populácia

Štúdie interakcií sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženám vo fertilnom veku sa musí odporučiť, aby počas liečby používali účinnú antikoncepciu počas liečby.

Gravidita

Údaje o použití imatinibu u gravidných žien sú obmedzené. Po uvedení lieku na trh boli u žien užívajúcich Imatinib medac zaznamenané spontánne potraty a vrodené anomálie detí. Štúdie na zvieratách však preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3) a nie je známe potenciálne riziko pre plod. Imatinib sa nemá užívať počas gravidity, pokiaľ to nie je jednoznačne potrebné. Ak sa použije počas gravidity, pacientka sa musí oboznámiť s prípadným rizikom pre plod.

Dojčenie

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

Fertilita

V predklinických štúdiách nebola ovplyvnená fertilita samcov a samíc potkana (pozri časť 5.3). Štúdie o pacientoch užívajúcich imatinib a jeho účinku na fertilitu a gametogézu sa nevykonali. Pacientom, ktorí majú obavy o fertilitu počas liečby imatinibom, sa odporúča, aby sa poradili so svojim lekárom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacientov treba upozorniť na možný výskyt nežiaducich účinkov počas liečby imatinibom, ako sú závraty, neostré videnie alebo somnolencia. Preto sa odporúča opatnosť pri vedení motorového vozidla alebo obsluhu strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

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

V klinických skúšaníach pri CML sa ukončenie skúmaného lieku pre nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou pozorovalo u 2,4 % novodiagnostikovaných pacientov, 4 % pacientov v neskorej chronickej fáze po zlyhaní liečby interferónom, 4 % pacientov v akcelerovanej fáze po zlyhaní liečby interferónom a 5 % pacientov v blastickej kríze po zlyhaní liečby interferónom. Pri štúdií GIST sa skúmaný liek vysadil pre nepriaznivé reakcie súvisiace s imatinibom u 4 % pacientov.

Nežiaduce reakcie boli okrem dvoch výnimiek podobné pri všetkých indikáciách. Myelosupresia sa pozorovala vo väčšom rozsahu u pacientov s CML ako s GIST, čo je pravdepodobne dôsledkom základného ochorenia. V klinickom skúšaní s pacientmi s neresekovateľným a/alebo metastazujúcim

GIST sa vyskytlo u 7 (5 %) pacientov krvácanie 3./4. stupňa podľa všeobecných kritérií toxicity (CTC), a to gastrointestinálne krvácanie (3 pacienti), krvácanie vo vnútri nádoru (3 pacienti) alebo oboje (1 pacient). Lokalizácia nádorov v gastrointestinálnom systéme mohla byť príčinou gastrointestinálneho krvácania (pozri časť 4.4). Gastrointestinálne krvácanie alebo krvácanie vo vnútri nádoru môže byť vážne a niekedy smrteľné. Najčastejšie zaznamenané ($\geq 10\%$) nežiaduce reakcie súvisiace s liečbou boli slabá nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha, únava, bolesť svalov, svalové kŕče a exantém. Povrchové edémy boli častým nálezom vo všetkých klinických skúšaní a popisali sa prevažne ako periorbitálne edémy alebo edémy dolných končatín. Tieto edémy však boli len zriedka závažné a možno ich zvládnuť diuretikami, inými podpornými opatreniami alebo znížením dávky imatinibu.

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

Rôzne nežiaduce reakcie, ako je pleurálny výpotok, ascites, pľúcny edém a rýchle zvýšenie hmotnosti s povrchovým edémom alebo bez neho, možno súhrne opísať ako „zadržovanie tekutiny“. Tieto reakcie sa zvyčajne dajú zvládnuť dočasným vysadením imatinibu a podávaním diuretik a inými vhodnými podpornými opatreniami. Niektoré z týchto reakcií však môžu byť závažné alebo môžu ohrozovať život a niekoľko pacientov v blastickej kríze zomrelo po komplikovanom klinickom obraze pleurálneho výpotku, kongestívneho zlyhania srdca a zlyhania obličiek.

V klinických skúšaní u pediatrických pacientov sa nezistili žiadne osobitné skutočnosti týkajúce sa bezpečnosti.

Tabuľka so zoznamom nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré sa zaznamenali častejšie ako len v ojedinelých prípadoch, sa uvádzajú ďalej podľa orgánových systémov a frekvencie výskytu. Kategórie frekvencií sú definované pomocou nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov sa nedá určiť).

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

Nežiaduce reakcie a ich frekvencie sú uvedené v tabuľke 1.

Tabuľka 1 Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Infekcie a nákazy	
<i>Menej časté:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nazofaryngitída, pneumónia ¹ , sinusitída, flegmóna (infekčná panikulitída), infekcia horných dýchacích ciest, chrípka, infekcia močových ciest, gastroenteritída, sepsa
<i>Zriedkavé:</i>	Mykotická infekcia
<i>Neznáme:</i>	Reaktivácia hepatitídy B*
Benígne a malígne nádory vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
<i>Zriedkavé:</i>	Syndróm z rozpadu nádoru
<i>Neznáme:</i>	Krvácanie nádoru/nekróza nádoru*
Poruchy imunitného systému	
<i>Neznáme:</i>	Anafylaktický šok*
Poruchy krvi a lymfatického systému	
<i>Veľmi časté:</i>	Neutropénia, trombocytopenia, anémia
<i>Časté:</i>	Pancytopenia, febrilná neutropénia
<i>Menej časté:</i>	Trombocytémia, lymfopénia, útlm kostnej drene, eozinofília, lymfadenopatia
<i>Zriedkavé:</i>	Hemolytická anémia

Poruchy metabolizmu a výživy	
<i>Časté:</i>	Anorexia
<i>Menej časté:</i>	Hypokaliémia, zvýšenie chuti do jedenia, hypofosfatémia, zníženie chuti do jedenia, dehydratácia, dna, hyperurikémia, hyperkalcémia, hyperglykémia, hyponatriémia
<i>Zriedkavé:</i>	Hyperkaliémia, hypomagneziémia
Psychické poruchy	
<i>Časté:</i>	Nespavosť
<i>Menej časté:</i>	Depresia, zníženie libida, úzkosť
<i>Zriedkavé:</i>	Zmätenosť
Poruchy nervového systému	
<i>Veľmi časté:</i>	Bolesť hlavy ²
<i>Časté:</i>	Závrat, parestézia, porucha vnímania chuti, hypoestézia
<i>Menej časté:</i>	Migréna, somnolencia, synkopa, periférna neuropatia, zhoršenie pamäti, zápal sedacieho nervu, syndróm nepokojných nôh, tremor, krvácanie do mozgu
<i>Zriedkavé:</i>	Zvýšenie vnútroľbového tlaku, kŕče, neuritída zrkového nervu
<i>Neznáme:</i>	Cerebrálny edém*
Poruchy oka	
<i>Časté:</i>	Edém očného viečka, zvýšená slzivosť, krvácanie do spojoviek, konjunktivitída, suchosť očí, neostré videnie
<i>Menej časté:</i>	Podráždenie očí, bolesť očí, orbitálny edém, krvácanie do skléry, krvácanie do sietnice, blefaritída, makulárny edém
<i>Zriedkavé:</i>	Katarakta, glaukóm, edém zrkovej papily
<i>Neznáme:</i>	Krvácanie do sklovca*
Poruchy ucha a labyrintu	
<i>Menej časté:</i>	Vertigo, tinnitus, strata sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
<i>Menej časté:</i>	Palpitácie, tachykardia, kongestívne zlyhanie srdca ³ , pľúcny edém
<i>Zriedkavé:</i>	Arytmia, fibrilácia predsieni, zastavenie srdca, infarkt myokardu, angina pectoris, perikardový výpotok
<i>Neznáme:</i>	Perikarditída*, tamponáda srdca*
Poruchy ciev⁴	
<i>Časté:</i>	Návaly tepla, krvácanie
<i>Menej časté:</i>	Hypertenzia, hematóm, subdurálny hematóm, periférny pocit chladu, hypotenzia, Raynaudov fenomén
<i>Neznáme:</i>	Trombóza, embolus*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
<i>Časté:</i>	Dyspnoe, epistaxa, kašeľ
<i>Menej časté:</i>	Pleurálny výpotok ⁵ , bolesť hltana a hrtana, faryngitída
<i>Zriedkavé:</i>	Bolesť pohrudnice, pľúcna fibróza, pľúcna hypertenzia, krvácanie do pľúc
<i>Neznáme:</i>	Akútne respiračné zlyhávanie ¹¹ *, intersticiálna choroba pľúc*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
<i>Veľmi časté:</i>	Nauzea, hnačka, vracanie, dyspepsia, bolesť brucha ⁶
<i>Časté:</i>	Flatulencia, distenzia brucha, gastroezofageálny reflux, zápcha, suchosť v ústach, gastritída
<i>Menej časté:</i>	Stomatitída, ulcerácia v ústach, gastrointestinálne krvácanie ⁷ , eruktácia, meléna, ezofagitída, ascites, vred žalúdka, hemateméza, cheilitída, dysfágia, pankreatitída
<i>Zriedkavé:</i>	Kolitída, ileus, zápalové ochorenie čriev
<i>Neznáme:</i>	Ileus/obštrukcia čriev*, gastrointestinálna perforácia*, divertikulitída*, gastrická antrálna vaskulárna ektázia (GAVE)*
Poruchy pečene a žľových ciest	
<i>Časté:</i>	Zvýšenie pečeňových enzýmov
<i>Menej časté:</i>	Hyperbilirubinémia, hepatitída, žltáčka
<i>Zriedkavé:</i>	Zlyhanie pečene ⁸ , nekróza pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	

<i>Veľmi časté:</i>	Periorbitálny edém, dermatitída/ekzém/exantém
<i>Časté:</i>	Pruritus, edém tváre, suchosť kože, erytém, alopecia, nočné potenie, fotosenzitívne reakcie
<i>Menej časté:</i>	Pľuzgierovitý exantém, pomliaždeniny, zvýšené potenie, urtikária, ekchymóza, zvýšená náchylnosť k tvorbe pomliaždenín, hypotrichóza, znížená pigmentácia kože, exfoliatívna dermatitída, lámavosť nechťov, folikulitída, petechia, psoriáza, purpura, zvýšená pigmentácia kože, bulózne erupcie
<i>Zriedkavé:</i>	Akútna febrilná neutrofilná dermatóza (Sweetov syndróm), zmena sfarbenia nechťov, angioneurotický edém, vezikulárny exantém, multiformný erytém, leukocytoklastická vaskulitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, akútna generalizovaná exantematózna pustulóza (AGEP)
<i>Neznáme:</i>	Syndróm palmoplantárnej erytro dyzestézie*, lichenoidná keratóza*, lichen planus*, toxická epidermálna nekrolýza*, liekový exantém s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
<i>Veľmi časté:</i>	Svalové kŕče, muskuloskeletálne bolesti vrátane myalgie ⁹ , artralgie a bolesti kostí ¹⁰
<i>Časté:</i>	Edém kĺbov
<i>Menej časté:</i>	Stuhnutie kĺbov a svalov
<i>Zriedkavé:</i>	Svalová slabosť, artritída, rabdomyolýza/myopatia
<i>Neznáme:</i>	Avaskulárna nekróza/nekróza bedra*, spomalenie rastu u detí*
Poruchy obličiek a močových ciest	
<i>Menej časté:</i>	Bolesť obličiek, hematuria, akútne zlyhanie obličiek, častejšie močenie
<i>Neznáme:</i>	Chronické zlyhávanie obličiek
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
<i>Menej časté:</i>	Gynekomastia, erektilná dysfunkcia, menoragia, nepravidelná menštruácia, porucha sexuálnej funkcie, bolesť bradaviek, zväčšenie prsníkov, skrotálny edém
<i>Zriedkavé:</i>	Hemoragické žlté teliesko/hemoragická ovariálna cysta
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
<i>Veľmi časté:</i>	Retencia tekutiny a edém, únava
<i>Časté:</i>	Slabosť, pyrexia, anasarka, zimnica, triaška
<i>Menej časté:</i>	Bolesť na hrudi, celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
<i>Veľmi časté:</i>	Zvýšenie hmotnosti
<i>Časté:</i>	Zníženie hmotnosti
<i>Menej časté:</i>	Zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšenie alkalickéj fosfatázy v krvi
<i>Zriedkavé:</i>	Zvýšenie amylázy v krvi

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

1) Pneumónia sa zaznamenala najčastejšie u pacientov s transformovanou CML a u pacientov s GIST. Transformovaná CML je štádium ochorenia po progresii z chronickej fázy do akcelerovanej fázy (AP) alebo do blastického krízy (BC).

2) Bolesť hlavy bola najčastejšia u pacientov s GIST.

3) Keď sa zohľadní počet pacientov a roky, srdcové príhody vrátane kongestívneho zlyhania srdca sa pozorovali častejšie u pacientov s transformovanou CML ako u pacientov s chronickou CML.

4) Bolesť hlavy bola najčastejšia u pacientov s GIST a krvácanie (hematóm, hemoragia) bolo najčastejšie u pacientov s GIST a transformovanou CML (CML-AP a CML-BC).

5) Pleurálny výpotok bol hlásený častejšie u pacientov s GIST a pacientov s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC) ako u pacientov s chronickou CML.

6 + 7) Bolesť brucha a gastrointestinálne krvácanie sa najčastejšie pozorovali u pacientov s GIST.

- 8) Zaznamenalo sa niekoľko smrteľných prípadov zlyhania pečene a nekrózy pečene.
- 9) Bolesť svalov a kostí počas liečby imatinibom alebo po jej ukončení sa pozorovala po uvedení lieku na trh.
- 10) Bolesť svalov a kostí a s ňou súvisiace udalosti sa pozorovali častejšie u pacientov s CML ako u pacientov s GIST.
- 11) Smrteľné prípady sa zaznamenali u pacientov s pokročilým ochorením, závažnými infekciami, ťažkou neutropéniou a inými závažnými sprievodnými ochoreniami.

Opis vybraných nežiaducich reakcií:

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

Odchýlky laboratórnych hodnôt

Hematologické vyšetrenia

Cytopénie, hlavne neutropénia a trombocytopénia, so sklonom k častejšiemu výskytu pri vysokých dávkach ≥ 750 mg (klinické skúšanie fázy I) sa opakovane pozorovali vo všetkých klinických skúšaní pri CML. Výskyt cytopénií však jednoznačne závisel aj od fázy ochorenia, pričom 3. alebo 4. stupeň neutropénií (ANC $< 1,0 \times 10^9/l$) a trombocytopénií (počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$) sa vyskytoval 4- až 6-krát častejšie v blastikkej kríze a akcelerovanej fáze (59 – 64 % neutropénií a 44 – 63 % trombocytopénií) v porovnaní s novodiagnostikovanými pacientmi v chronickej fáze CML (16,7 % neutropénií a 8,9% trombocytopénií). Pri novodiagnostikovanej chronickej fáze CML sa pozoroval 4. stupeň neutropénie (ANC $< 0,5 \times 10^9/l$) u 3,6 % pacientov a trombocytopénie (počet trombocytov $< 10 \times 10^9/l$) u menej ako 1% pacientov. Medián trvania neutropenických epizód bol zvyčajne v rozmedzí 2 až 3 týždňov, v prípade trombocytopenických epizód 3 až 4 týždňov. Tieto udalosti možno obvykle zvládnuť buď znížením dávky, alebo prerušením liečby imatinibom, ale v zriedkavých prípadoch si môžu vyžadovať trvalé ukončenie liečby.

U pediatrických pacientov s CML boli najčastejšie pozorovanými príznakmi toxicity 3. alebo 4. stupeň cytopénií vrátane neutropénie, trombocytopénie a anémie. Spravidla sa vyskytujú počas prvých mesiacov liečby.

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

Biochemické vyšetrenia

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

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s dávkami vyššími ako odporúčaná terapeutická dávka sú obmedzené. Ojedinelé prípady predávkovania imatinibom boli hlásené spontánne a v literatúre.

V prípade predávkovania musí byť pacient pod dohľadom a podáva sa mu primeraná symptomatická liečba. Tieto prípady sa podľa hlásení spravidla skončili „zlepšením“ alebo „zotavením“. Pri iných rozmedziach dávok boli hlásené nasledujúce udalosti:

Dospelí

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

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

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

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

Pediatrická populácia

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

V prípade predávkovania musí byť pacient pod dohľadom a podáva sa mu primeraná podporná liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: inhibitor proteínkinázy, ATC kód: L01XE01

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

Imatinib je inhibitor proteínkinázy, ktorý účinne inhibuje bcr-abl-tyrozínkinázu *in vitro*, na bunkovej úrovni a *in vivo*. Látka selektívne inhibuje proliferáciu a indukuje apoptózu bunkových línií s pozitivitou bcr-abl, ako aj čerstvých leukemických buniek od pacientov s CML s pozitívnym filadelfským chromozómom a od pacientov s ALL.

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

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

Klinické skúšania pri chronickej myelocytovej leukémii

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

Veľké, medzinárodné, otvorené, nekontrolované klinické skúšanie fázy II sa vykonalo s pacientmi s CML s pozitívnym filadelfským chromozómom (Ph+) vo fáze blastickej krízy ochorenia. V klinickom skúšaní bolo 38 % pacientov vo veku ≥ 60 rokov a 12 % pacientov vo veku ≥ 70 rokov.

Okrem toho sa liečili pediatrickí pacienti v dvoch klinických skúšaniach fázy I a v jednom klinickom skúšaní fázy II.

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

Primárnou premennou účinnosti bol stupeň hematologickej odpovede, ktorá sa zaznamenala buď ako kompletná hematologická odpoveď, alebo žiadny dôkaz leukémie (t. j. vymiznutie blastov z kostnej drene a krvi, ale bez úplného zotavenia periférnej krvi ako pri kompletnej odpovedi), alebo návrat do chronickej fázy CML. V tomto klinickom skúšaní sa u 31 % pacientov dosiahla hematologická odpoveď (36 % u predtým neliečených pacientov a 22 % u predtým liečených pacientov). Podiel odpovede bol tiež vyšší u pacientov liečených dávkou 600 mg (33 %) v porovnaní s pacientmi liečenými dávkou 400 mg (16 %, $p = 0,0220$). Súčasný odhadovaný medián prežívania predtým neliečených pacientov bol 7,7 mesiaca, predtým liečených pacientov 4,7 mesiaca.

Tabuľka 2 Odpoveď v klinickom skúšaní u dospelých s CML

	Klinické skúšanie 0102 údaje po 38 mesiacoch myeloidná blastická kríza (n = 260)
	% pacientov (CI ₉₅ %)
Hematologická odpoveď ¹	31 % (25,2 – 36,8)
Kompletná hematologická odpoveď (CHR)	8 %
Žiadny dôkaz leukémie (NEL)	5 %
Návrat do chronickej fázy (RTC)	18 %
Veľká cytogenetická odpoveď ²	15 % (11,2 – 20,4)
Kompletná (Potvrdená ³) [95% CI]	7 % (2 %) [0,6 – 4,4]
Čiastočná	8 %
¹Kritériá hematologickej odpovede (všetky odpovede sa majú potvrdiť po ≥ 4 týždňoch):	
CHR: Klinické skúšanie 0102 [ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocyty $\geq 100 \times 10^9/l$, žiadne blasty v krvi, blasty v BM $< 5\%$ a žiadne extramedulárne postihnutie]	
NEL: Rovnaké kritériá ako CHR, ale ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ a trombocyty $\geq 20 \times 10^9/l$.	
RTC: Blasty v BM a PB $< 15\%$, blasty + promyelocyty v BM a PB $< 30\%$, bazofily v PB $< 20\%$, žiadne extramedulárne postihnutie okrem sleziny a pečene. BM = kostná dreň, PB = periférna krv	
²Kritériá cytogenetickej odpovede: Veľká odpoveď zahŕňa kompletné aj čiastočné odpovede: kompletné (0% Ph+ metafáz), čiastočné (1 – 35 %).	
³Kompletná cytogenetická odpoveď potvrdená druhým cytogenetickým vyhodnotením kostnej drene vykonaným najmenej 1 mesiac po začiatčom vyšetrení kostnej drene.	

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

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

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

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

Klinické skúšania pri Ph+ ALL

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

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

Tabuľka 3 Režim chemoterapie použitý v kombinácii s imatinibom

Klinické skúšanie ADE10	
Prefáza	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 1 – 5 CP 200 mg/m ² i.v., dni 3, 4, 5

	MTX 12 mg intratekálne, deň 1
Indukcia remisie	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 6 – 7, 13 – 16 VCR 1 mg i.v., dni 7, 14 IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 h), dni 7, 8, 14, 15 CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) deň 1 Ara-C 60 mg/m ² i.v., dni 22 – 25, 29 – 32
Konsolidačná liečba I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), dni 1, 15 6-MP 25 mg/m ² perorálne, dni 1 – 20
Konsolidačná liečba II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dni 1 – 5 VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), dni 1 – 5
Klinické skúšanie AAU02	
Indukčná liečba (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicín 30 mg/m ² i.v., dni 1 – 3, 15 – 16 VCR 2 mg celková dávka i.v., dni 1, 8, 15, 22 CP 750 mg/m ² i.v., dni 1, 8 Prednizón 60 mg/m ² perorálne, dni 1 – 7, 15 – 21 IDA 9 mg/m ² perorálne, dni 1 – 28 MTX 15 mg intratekálne, dni 1, 8, 15, 22 Ara-C 40 mg intratekálne, dni 1, 8, 15, 22 Metylprednizolón 40 mg intratekálne, dni 1, 8, 15, 22
Konsolidácia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h), dni 1 – 4 Mitoxantrón 10 mg/m ² i.v. dni 3 – 5 MTX 15 mg intratekálne, deň 1 Metylprednizolón 40 mg intratekálne, deň 1
Klinické skúšanie ADE04	
Prefáza	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 1 – 5 CP 200 mg/m ² i.v., dni 3 – 5 MTX 15 mg intratekálne, deň 1
Indukčná liečba I	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 1 – 5 VCR 2 mg i.v., dni 6, 13, 20 Daunorubicín 45 mg/m ² i.v., dni 6 – 7, 13 – 14
Indukčná liečba II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), dni 26, 46 Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dni 28 – 31, 35 – 38, 42 – 45 6-MP 60 mg/m ² perorálne, dni 26 – 46
Konsolidačná liečba	DEX 10 mg/m ² perorálne, dni 1 – 5 Vindezín 3 mg/m ² i.v., deň 1 MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h), deň 1 Etopozid 250 mg/m ² i.v. (1 h) dni 4 – 5 Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), deň 5
Klinické skúšanie AJP01	
Indukčná liečba	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h), deň 1 Daunorubicín 60 mg/m ² i.v. (1 h), dni 1 – 3 Vinkristín 1,3 mg/m ² i.v., dni 1, 8, 15, 21 Prednizolón 60 mg/m ² /deň perorálne
Konsolidačná liečba	Striedavý cyklus chemoterapie: chemoterapia vysokými dávkami MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), deň 1 a Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), dni 2 – 3, počas 4 cyklov
Udržiavacia liečba	VCR 1,3 g/m ² i.v., deň 1 Prednizolón 60 mg/m ² perorálne, dni 1 – 5
Klinické skúšanie AUS01	
Indukčno-konsolidačná liečba	Režim hyper-CVAD: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), dni 1 – 3 Vinkristín 2 mg i.v., dni 4, 11 Doxorubicín 50 mg/m ² i.v. (24 h), deň 4 DEX 40 mg/deň v dňoch 1 – 4 a 11 – 14, striedavo s MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), deň 1,

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

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

Tabuľka 4 Režim chemoterapie použitý v kombinácii s imatinibom v štúdiu I2301

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

(3 týždne)	DAUN (45 mg/m ² /deň bolus, i.v.): dni 1 a 2 CPM (250 mg/m ² /dávka q12h x 4 dávok, i.v.): dni 3 a 4 PEG-ASP (2500 IU/m ² , i.m.): deň 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 5-14 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1 a 15 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-7 a 15-21
Intenzifikačný blok 2 (9 týždňov)	Metotrexát (5 g/m ² počas 24 h, i.v.): dni 1 a 15 Leukovorín (75 mg/m ² v 36 h, i.v.; 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. q6h x 6 dávok)iii: dni 2, 3, 16, a 17 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1 a 22 VP-16 (100 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22-26 CPM (300 mg/m ² /deň, i.v.): dni 22-26 MESNA (150 mg/m ² /deň, i.v.): deň 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 27-36 alebo pokiaľ ANC > 1500 po nadire ARA-C (3 g/m ² , q12h, i.v.): dni 43, 44 L-ASP (6000 IU/m ² , i.m.): dni 44
Udržiavacia liečba (8-týždňové cykly) Cyklus 1-4	MTX (5 g/m ² počas 24 h, i.v.): deň 1 Leukovorín (75 mg/m ² v 36 h, i.v.; 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. q6h x 6 dávok)iii: dni 2 a 3 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1, 29 VCR (1.5 mg/m ² , i.v.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² /deň p.o.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /deň, p.o.): dni 8-28 Metotrexát (20 mg/m ² /týždeň, p.o.): dni 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , i.v.): dni 29-33 CPM (300 mg/m ² , i.v.): dni 29-33 MESNA i.v. dni 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 34-43
Udržiavacia liečba (8-týždňové cykly) Cyklus 5	Kraniálne ožarovanie (iba blok 5) 12 Gy v 8 frakciách pre všetkých pacientov, ktorí sú počas diagnózy CNS1 a CNS2 18 Gy v 10 frakciách pre pacientov, ktorí sú počas diagnózy CNS3 VCR (1.5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /deň, p.o.): dni 11-56 (6-MP vysadiť počas 6-10 dňa kraniálneho ožarovania, a to na 1. deň v 5. cykle. 6-MP opäť nasadiť 1. deň po ukončení kraniálneho ožarovania.) Metotrexát (20 mg/m ² /týždeň, p.o.): dni 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Udržiavacia liečba (8-týždňové cykly) Cyklus 6-12	VCR (1.5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-56 Metotrexát (20 mg/m ² /týždeň, p.o.): dni 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

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

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

Relaps/refraktérna Ph+ ALL: Keď sa imatinib podával ako monoterapia pacientom s relapsom/refraktérnou Ph+ ALL, u 53 zo 411 pacientov s vyhodnotiteľnou odpoveďou sa dosiahol podiel hematologickej odpovede 30 % (9 % kompletnej) a podiel veľkej cytogenetickej odpovede

23 %. (Treba vziať do úvahy, že 353 zo 411 pacientov bolo liečených v programe rozšíreného prístupu k liečbe bez získania údajov o primárnej odpovedi.) Medián času do progresie v celej populácii 411 pacientov s relapsom/refraktérnou Ph+ ALL bol v rozmedzí od 2,6 do 3,1 mesiaca a medián celkového prežívania u 401 vyhodnotiteľných pacientov bol v rozmedzí od 4,9 do 9 mesiacov. Údaje pri opätovnej analýze, do ktorej boli zahrnutí len pacienti vo veku 55 alebo viac rokov, boli podobné.

Klinické skúšania pri MDS/MPD

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

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

Okrem toho sú v 13 publikáciách správy o ďalších 24 pacientoch s MDS/MPD. 21 pacientov dostávalo 400 mg imatinibu denne, zatiaľ čo ďalší 3 pacienti dostávali nižšie dávky. U jedenástich pacientov sa zistili preskupenia génu PDGFR, z toho 9 dosiahlo CHR a 1 PHR. Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 2 do 79 rokov. Nedávno publikovaná aktualizovaná informácia o 6 z týchto 11 pacientov ukázala, že všetci títo pacienti zostali v cytogenetickej remisii (rozmedzie 32 až 38 mesiacov). Tá istá publikácia priniesla údaje o dlhodobom následnom sledovaní 12 pacientov s MDS/MPD s preskupeniami génu PDGFR (5 pacientov zo štúdie B2225). Medián podávania imatinibu týmto pacientom bol 47 mesiacov (rozmedzie 24 dní – 60 mesiacov). U 6 z týchto pacientov následné sledovanie trvá už viac ako 4 roky. Jedenásť pacientov dosiahlo rýchlu CHR, u desiatich došlo k úplnému vymiznutiu cytogenetických abnormalít a poklesu alebo zmiznutiu fúznych transkriptov stanovených prostredníctvom RT-PCR. Medián zachovania hematologickej odpovede bol 49 mesiacov (rozmedzie 19–60) a cytogenetickej odpovede 47 mesiacov (rozmedzie 16–59). Celkové prežívanie je 65 mesiacov od stanovenia diagnózy (rozmedzie 25–234). Podávanie imatinibu pacientom bez génovej translokácie spravidla neprináša žiadne zlepšenie.

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

Klinické skúšania pri HES/CEL

V jednom otvorenom, multicentrickom klinickom skúšaní fázy II (štúdia B2225) sa testoval imatinib u rôznych populácií pacientov s ochoreniami ohrozujúcimi život, ktoré súvisia proteínyrozínkinázami Abl, Kit alebo PDGFR. V tomto klinickom skúšaní sa 14 pacientom s HES/CEL podávalo 100 mg až 1000 mg imatinibu denne. Ďalších 162 pacientov s HES/CEL, o ktorých boli správy v 35 publikovaných hláseniach o prípadoch a skupinách prípadov, dostávalo imatinib v dávkach od

75 mg do 800 mg denne. Cytogenetické abnormality sa vyhodnotili u 117 z celkovej populácie 176 pacientov. U 61 z týchto 117 pacientov sa zistila fúzna kináza FIP1L1-PDGFR α . U ďalších štyroch pacientov s HES v iných 3 publikovaných správach sa zistila pozitivita FIP1L1-PDGFR α . Všetkých 65 pacientov s pozitívou fúzne kinázy FIP1L1-PDGFR α dosiahlo CHR, ktorá sa zachovala mesiace (rozmedzie od 1+ do 44+ mesiacov prehodnotené v čase správy). Podľa nedávno publikovanej správy 21 z týchto 65 pacientov dosiahlo tiež kompletnú molekulárnu remisiu s mediánom následného sledovania 28 mesiacov (rozmedzie 13–67 mesiacov). Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 25 do 72 rokov. Okrem toho skúšajúci lekári zaznamenali v hláseniach o prípadoch zlepšenie symptomatológie a iných porúch funkcie orgánov. Správy o zlepšení sa týkali srdca, nervového systému, kože/podkožného tkaniva, dýchacej sústavy/hrudníka/mediastína, kostrového svalstva/spojivových tkanív/ciev a gastrointestinálneho systému.

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

Klinické skúšania pri DFSP

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika imatinibu

Farmakokinetika imatinibu sa hodnotila v rozmedzí dávok od 25 do 1000 mg. Farmakokinetické profily v plazme sa stanovili v 1. deň a buď 7. alebo 28. deň, keď koncentrácie v plazme dosiahli rovnovážny stav.

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

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

Výsledky *in vitro* ukázali, že CYP3A4 bol hlavný ľudský enzým P450, ktorý katalyzuje biotransformáciu imatinibu. Zo skupiny liečiv, pri ktorých prichádza do úvahy súčasné podávanie (paracetamol, aciklovir, alopurinol, amfotericín, cytarabín, erytromycín, flukonazol, hydroxymočovina, norfloxacín, penicilín V), inhibícia metabolizmu imatinibu, ktorá by mohla byť klinicky významná, sa preukázala len pri erytromycíne (IC_{50} 50 $\mu\text{mol/l}$) a flukonazole (IC_{50} 118 $\mu\text{mol/l}$) (pozri časť 4.5).

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

Eliminácia

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

Farmakokinetika v plazme

Po perorálnom podaní zdravým dobrovoľníkom bol $t_{1/2}$ asi 18 hodín, z čoho možno usudzovať, že podávanie jedenkrát denne postačuje. Zvyšovanie priemernej hodnoty AUC so zvyšujúcou sa dávkou bolo po perorálnom podaní imatinibu lineárne a úmerné dávke v rozmedzí 25 – 1000 mg. Kinetika imatinibu sa pri opakovanom podávaní nemenila a pri rovnovážnom stave a podávaní 1-krát denne bola akumulácia 1,5- až 2,5-násobná.

Farmakokinetika u špeciálnych skupín pacientov

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

Farmakokinetika u pediatrických pacientov

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

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

Zhoršenie funkcie orgánov

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

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

Imatinib sa nepovažoval za genotoxický pri skúšaní *in vitro* na bakteriálnych bunkách (Amesov test), *in vitro* na cicavčích bunkách (myšací lymfóm) a *in vivo* na potkaních mikronukleoch. Pozitívne genotoxické účinky imatinibu sa pozorovali pri jednom skúšaní *in vitro* na cicavčích bunkách (ovárium čínskeho škrečka), pri ktorom sa zistila klastogenita (chromozómová aberácia) po metabolickej aktivácii pri koncentrácii 125 µg/ml.

Dva medziprodukty z výrobného procesu, ktoré sú prítomné aj v lieku, majú mutagénne účinky v Amesovom teste. Jeden z týchto medziproduktov bol pozitívny aj v teste na myšacom lymfóme.

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

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

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

V toxikologickom skúšaní vývoja nedospelých potkanov (dni 10 až 70 po pôrode) neboli identifikované žiadne nové cieľové orgány súvisiace s cieľovými orgánmi dospelých potkanov. V toxikologickom skúšaní mláďat potkanov sa pozorovali účinky na rast, oneskorenie otvorenia pošvy a oddelenia predkožky, pri približne 0,3 až 2-násobku priemernej pediatrickej expozície pri najvyšších odporúčaných dávkach 340 mg/m². Okrem toho sa úmrtnosť mláďat zvierat (približne vo fáze odstavenia) pozorovala pri 2-násobku priemernej pediatrickej expozície pri najvyšších odporúčaných dávkach 340 mg/m².

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

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

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

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

Liečivo imatinib predstavuje pre organizmy žijúce v sedimentoch environmentálne riziko.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Imatinib medac 100 mg tvrdé kapsuly

Obsah kapsuly

Krospovidón (typ A)

Monohydrát laktózy

Stearan horečnatý

Stena kapsuly

Želatína

Žltý oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

Imatinib medac 400 mg tvrdé kapsuly

Obsah kapsuly

Krospovidón (typ A)

Monohydrát laktózy

Stearan horečnatý

Stena kapsuly

Želatína

Žltý oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

Čierny oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávať pri teplote nad 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Imatinib medac 100 mg tvrdé kapsuly

Blistre PA-hliník/PVC/hliník

Balenia 60 tvrdých kapsúl

Imatinib medac 400 mg tvrdé kapsuly

Blistre PA-hliník/PVC/hliník

Balenia 30 tvrdých kapsúl

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

medac
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Imatinib medac 100 mg tvrdé kapsuly
EU/1/13/876/001

Imatinib medac 400 mg tvrdé kapsuly
EU/1/13/876/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. september 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5
95-200 Pabianice
Poľsko

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Imatinib medac 100 mg tvrdé kapsuly

imatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 100 mg imatinibu (ako vo forme mesilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

60 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na vnútorné použitie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávať pri teplote nad 30 °C.

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

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/876/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Imatinib medac 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Imatinib medac 100 mg tvrdé kapsuly

imatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

medac GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Imatinib medac 400 mg tvrdé kapsuly

imatinib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá tvrdá kapsula obsahuje 400 mg imatinibu (ako vo forme mesilátu).

3. ZOZNAM POMOČNÝCH LÁTOK

Obsahuje monohydrát laktózy.

Ďalšie informácie nájdete na príbalovom letáku.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne užívanie.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávať pri teplote nad 30 °C.

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

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

medac GmbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/13/876/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Imatinib medac 400 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER

1. NÁZOV LIEKU

Imatinib medac 400 mg tvrdé kapsuly
imatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

medac GmbH

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

5. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Imatinib medac 100 mg tvrdé kapsuly

Imatinib medac 400 mg tvrdé kapsuly

imatinib

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete

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

1. Čo je Imatinib medac a na čo sa používa

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

Imatinibom medac sa u dospelých, detí a dospievajúcich lieči:

- **Chronická myelocytová leukémia (CML) v blastickej kríze.** Leukémia je rakovina bielych krviniek. Biele krvinky obvykle pomáhajú telu bojovať proti infekciám. Chronická myeloidná leukémia je druhom leukémie, pri ktorej sa niektoré abnormálne biele krvinky (nazývané myeloidné bunky) začnú nekontrolovane množiť. Imatinib medac inhibuje (potláča) množenie týchto buniek. Blastická kríza je najpokročilejšie štádium tohto ochorenia.
- **Akútna lymfoblastická leukémia s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph-pozitívna ALL).** Leukémia je rakovina bielych krviniek. Tieto biele krvinky obvykle pomáhajú telu bojovať proti infekciám. Akútna lymfoblastická leukémia je druhom leukémie, pri ktorej určité abnormálne biele krvinky (označované ako lymfoblasty) sa začnú nekontrolovane množiť. Imatinib bráni množeniu týchto buniek.

Imatinibom medac sa u detí a dospievajúcich lieči aj:

- Novodiagnostikovaná CML, pri ktorej sa nedá uvažovať o transplantácii kostnej drene ako terapii prvej línie;
- CML v chronickej fáze po zlyhaní terapie s interferónom-alfa alebo v akcelerovanej fáze. Akcelerovaná fáza je prechodná fáza medzi chronickou fázou a nástupom blastickej krízy. Považuje sa za prvý prejav rezistencie voči terapii.

Imatinibom medac sa u dospelých lieči aj:

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

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

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Imatinib medac

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

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

Neužívajte Imatinib medac:

- ak ste alergický na imatinib alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak sa vás to týka, **povedzte o tom svojmu lekárovi a neužívajte Imatinib medac.**

Ak si myslíte, že by ste mohli byť alergický, ale nie ste si istý, poraďte sa s lekárom.

Upozornenia a opatrenia

Skôr, ako začnete užívať Imatinib medac, poraďte sa so svojim lekárom:

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

Ak sa vás niečo z uvedeného týka, **oznámte to svojmu lekárovi skôr ako užijete Imatinib medac.**

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

Počas užívania Imatinibu medac lekár bude pravidelne overovať, či liek účinkuje. Pravidelne vám budú kontrolovať aj krv a telesnú hmotnosť.

Deti a dospelávajúci

Imatinibom medac sa lieči aj CML u detí a dospelávajúcich. Nie sú žiadne skúsenosti s použitím u detí s CML mladších ako 2-ročných. Skúsenosti s použitím u detí a dospelávajúcich s Ph-pozitívnou ALL sú obmedzené.

Niektoré deti a dospelávajúci užívajúci Imatinib medac môžu rásť pomalšie, ako je normálne. Lekár bude kontrolovať ich rast pri pravidelných návštevách.

Iné lieky a Imatinib medac

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

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

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

- Ak ste tehotná alebo dojdíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Imatinib medac sa neodporúča užívať počas tehotenstva, ak to nie jednoznačne potrebné, pretože to môže poškodiť vaše dieťa. Lekár sa s vami porozpráva o možných rizikách užívania Imatinibu medac v tehotenstve.
- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú počas liečby používať účinnú antikoncepciu.
- Počas liečby Imatinibom medac nedojčíte, pretože údaje o prechode imatinibu do ľudského mlieka sú obmedzené.
- Pacientom, ktorí majú obavy o plodnosť počas liečby Imatinibom medac, sa odporúča, aby sa poradili so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Imatinib medac obsahuje monohydrát laktózy.

Ak vám lekár oznámil, že máte neznášanlivosť na niektoré cukry, poraďte sa s ním skôr, ako začnete užívať tento liek.

3. Ako užívať Imatinib medac

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

Vždy však užívajte tento liek presne podľa pokynov lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry. Je dôležité, aby ste to robili tak dlho, ako vám lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra odporučí. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

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

Koľko Imatinibu medac užiť

Použitie u dospelých

Váš lekár vám presne povie, koľko kapsúl Imatinibu medac máte užívať.

Pri liečbe CML v blastickéj kríze je zvyčajná dávka 600 mg, ktorá sa užíva ako 6 kapsúl po 100 mg (alebo 1 kapsula po 400 mg spolu s 2 kapsulami po 100 mg) **raz** denne.

Váš lekár vám môže predpísať vyššiu alebo nižšiu dávku v závislosti od vašej reakcie na liečbu. Ak je vaša denná dávka 800 mg, užívajte 1 kapsulu po 400 mg ráno a 1 kapsulu po 400 mg večer.

- **Pri liečbe Ph-pozitívnej ALL:**

Začiatková dávka je 600 mg a užíva sa ako 6 kapsúl po 100 mg (alebo 1 kapsula po 400 mg spolu 2 kapsulami po 100 mg) **raz** denne.

- **Pri liečbe MDS/MPD:**
Začiatková dávka je 400 mg a užíva sa ako 1 kapsula po 400 mg **raz** denne.
- **Pri liečbe HES/CEL:**
Začiatková dávka je 100 mg a užíva sa ako 1 kapsula po 100 mg **raz** denne. Váš lekár môže rozhodnúť o zvýšení dávky na 400 mg, ktoré sa užívajú ako 1 kapsula po 400 mg **raz** denne, v závislosti od vašej reakcie na liečbu.
- **Pri liečbe DFSP:**
Dávka je 800 mg denne, užívajte 1 kapsulu po 400 mg ráno a 1 kapsulu po 400 mg večer.

Použitie u detí a dospelých

Lekár vám presne povie, koľko kapsúl Imatinibu medac máte podávať svojej dieťaťu. Množstvo podávaného Imatinibu medac závisí od stavu vášho dieťaťa, jeho telesnej hmotnosti a výšky. Celková denná dávka u detí a dospelých nesmie prekročiť 800 mg pri CML a 600 mg pri Ph+ ALL. Liek možno podávať dieťaťu denne buď v jednej dávke, alebo dennú dávku možno rozdeliť na dve podania (polovica ráno a polovica večer).

Kedy a ako užívať Imatinib medac

- **Imatinib medac užívajte pri jedle.** Pomôže vás to ochrániť pred žalúdočnými ťažkosťami počas užívania Imatinibu medac.
- **Kapsuly prehltajte celé a zapíjajte ich veľkým pohárom vody.** Neotvárajte ani nelámate kapsuly, pokiaľ nemáte ťažkosti s prehĺtaním (napr. u detí).
- Ak nemôžete kapsuly prehltáť, môžete ich otvoriť a prášok nasypať do pohára vody bez bublínok alebo jablkovej šťavy.
- Ak ste žena, ktorá je tehotná alebo by mohla otehotnieť a snažíte sa otvárať kapsuly pre svoje dieťa alebo iného pacienta, ktorý nie je schopný ich prehltnúť, zaobchádzajte s ich obsahom opatrne, aby ste zabránili kontaktu s kožou, očami alebo inhalácii. Okamžite po otvorení kapsúl si umyte ruky.

Ako dlho užívať Imatinib medac

Pokračujte v užívaní Imatinibu medac každý deň tak dlho, ako vám to odporučí váš lekár.

Ak užijete viac Imatinibu medac, ako máte

Ak ste omylom užili príliš veľa kapsúl, **okamžite** to oznámte svojmu lekárovi. Možno budete potrebovať lekárske ošetrovanie. Vezmite si so sebou balenie lieku.

Ak zabudnete užiť Imatinib medac

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

Veľmi časté (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí) **alebo časté vedľajšie účinky** (môžu postihnúť najviac 1 z 10 ľudí):

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

Menej časté alebo zriedkavé vedľajšie účinky:

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

Neznáme (z dostupných údajov sa častot' nedá odhadnúť):

- Rozsiahly a vážny výsev, pocit nevoľnosti, horúčka, vysoká hladina určitého typu bielych krviniek alebo zožltnutie kože a očných bielok (príznaky žltacky) spojený s dýchavičnosťou,

bolesťou/ťaživým pocitom na hrudi, výrazný pokles tvroby moču a pocit smädu atď. (príznaky alergickej reakcie spojenej s liečbou).

- Chronické zlyhávanie obličiek.

Ak sa u vás vyskytne niektorý z týchto príznakov, **ihneď o tom informujte svojho lekára.**

K ďalším vedľajším účinkom môžu patriť:

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

- bolesť hlavy alebo pocit únavy,
- nutkanie na vracanie (nauzea), nevoľnosť (vracanie), hnačka alebo tráviace ťažkosti,
- kožné vyrážky,
- svalové kŕče alebo bolesť kĺbov, svalov alebo kostí počas liečby Imatinibom medac alebo po ukončení užívania Imatinibu medac,
- opuchy napr. okolo členkov, alebo opuchnuté oči,
- zvýšenie telesnej hmotnosti.

Ak vám niektorý z týchto účinkov spôsobuje závažné ťažkosti, **oznámte to svojmu lekárovi.**

Časté vedľajšie účinky (môžu postihnúť najviac 1 z 10 ľudí):

- strata chuti do jedenia, zníženie telesnej hmotnosti alebo porucha vnímania chuti,
- závraty alebo pocit slabosti,
- nespavosť,
- výtok z oka so svrbením, sčervenením a opuchom (zápal očných spojoviek), slzenie alebo neostré videnie,
- krvácanie z nosa,
- bolesť alebo nadúvanie brucha, plynatosť, pálenie záhy alebo zápcha,
- svrbenie,
- neobvyklé vypadávanie alebo rednutie vlasov,
- znížená citlivosť na rukách alebo nohách,
- vredy v ústach,
- bolesť a opuch kĺbov,
- sucho v ústach, suchá koža alebo suché oči,
- znížená alebo zvýšená citlivosť kože,
- návaly tepla, zimnica alebo nočné potenie.

Ak vám niektorý z týchto účinkov spôsobuje závažné ťažkosti, **oznámte to svojmu lekárovi.**

Neznáme:

- sčervenenie a/alebo opuch dlaní a chodidiel, ktoré môže sprevádzať mravčenie a páľčivá bolesť,
- spomalenie rastu u detí a dospievajúcich,
- rekurencia (opätovný výskyt, reaktivácia - opätovná aktivácia) infekcie zapríčinennej vírusom hepatitídy B, keď ste mali hepatitídu B v minulosti (infekciu pečene).

Ak vám niektorý z týchto účinkov spôsobuje závažné ťažkosti, **oznámte to svojmu lekárovi.**

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Imatinib medac

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na blistri a škatuli po dátume EXP.

Uchovávajújte pri teplote neprevyšujúcej 30°C.

Nepoužívajte balenie, ktoré je poškodené alebo nesie stopy nedovoleného zaobchádzania.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Imatinib medac obsahuje

- Liečivom je imatinib (vo forme mesilátu).
Každá 100 mg tvrdá kapsula Imatinibu medac obsahuje 100 mg imatinibu (vo forme mesilátu).
Každá 400 mg tvrdá kapsula Imatinibu medac obsahuje 400 mg imatinibu (vo forme mesilátu).
- Ďalšími zložkami sú krosповidón (typ A), monohydrát laktózy, stearan horečnatý.
Stena kapsuly pre 100 mg kapsulu je zložená zo želatíny, žltého oxidu železitého (E172), oxidu titaničitého (E171) a červeného oxidu železitého (E172).
Stena kapsuly pre 400 mg kapsulu je zložená zo želatíny, žltého oxidu železitého (E172), oxidu titaničitého (E171), červeného oxidu železitého (E172) a čierneho oxidu železitého (E172).

Ako vyzerá Imatinib medac a obsah balenia

Tvrde kapsuly Imatinib medac 100 mg sú želatínové kapsuly veľkosti 3 s oranžovým telom a vrchnákom.

Tvrde kapsuly Imatinib medac 400 mg sú želatínové kapsuly veľkosti 00 s telom karamelovej farby a vrchnákom.

Tvrde kapsuly Imatinib medac 100 mg sa dodávajú v baleniach obsahujúcich 60 kapsúl v blistroch.

Tvrde kapsuly Imatinib medac 400 mg sa dodávajú v baleniach obsahujúcich 30 kapsúl v blistroch.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Nemecko

Výrobca

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.

Marszałka Józefa Piłsudskiego 5

95-200 Pabianice

Poľsko

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Nemecko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

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