

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

1. NÁZOV LIEKU

Imatinib Actavis 50 mg tvrdé kapsuly
Imatinib Actavis 100 mg tvrdé kapsuly
Imatinib Actavis 400 mg tvrdé kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Imatinib Actavis 50 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 50 mg imatinibu (ako mesilát).

Imatinib Actavis 100 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg imatinibu (ako mesilát).

Imatinib Actavis 400 mg tvrdé kapsuly

Každá tvrdá kapsula obsahuje 400 mg imatinibu (ako mesilát).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tvrdá kapsula (kapsula).

Imatinib Actavis 50 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula veľkosti 3 so svetložltým vrchnákom a svetložltým telom s označením "50 mg" čiernym atramentom.

Imatinib Actavis 100 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula veľkosti 1 so svetlooranžovým vrchnákom a svetlooranžovým telom s označením "100 mg" čiernym atramentom.

Imatinib Actavis 400 mg tvrdé kapsuly

Tvrdá kapsula veľkosti 00 so oranžovým nepriehľadným vrchnákom a telom s označením "400 mg" čiernym atramentom.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Imatinib Actavis je indikovaný na liečbu

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

Účinok imatinibu na výsledok transplantácie kostnej drene sa nestanovil.

Imatinib Actavis je indikovaný na

- liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) a dospelých pacientov s rekurentným a/alebo metastazujúcim DFSP, u ktorých nie je možný chirurgický zákrok.

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). Neexistujú kontrolované klinické skúšania, ktoré by preukázali klinickú prospešnosť alebo predĺžené prežívanie pri týchto ochoreniach.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

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. Účinok 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 trombocytopénia nesúvisiaca s leukémiou, za nasledujúcich okolností: progresia ochorenia (kedykoľvek); nedosiahnutie uspokojivej hematologickej odpovede po najmenej 3 mesiacoch liečby; nedosiahnutie cytogenetickej odpovede po 12 mesiacoch liečby; alebo vymiznutie predtým dosiahnutej hematologickej a/alebo cytogenetickej odpovede. Po zvýšení dávky sa musia pacienti dôsledne sledovať pre možnosť zvýšeného výskytu nežiaducich reakcií pri vyšších dávkovaniach.

Dávkovanie pri CML u pediatrických pacientov

Dávkovanie u detí sa má stanoviť podľa plochy povrchu tela (mg/m^2). Odporúča sa denná dávka $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ u detí v chronickej fáze CML a v pokročilých fázach CML (nemá sa prekročiť celková dávka 800 mg). Liek možno podávať buď raz denne, alebo dennú dávku možno rozdeliť na dve podania - jedno ráno a jedno večer. Odporúčania pre dávkovanie sa v súčasnosti zakladajú na malom počte pediatrických pacientov (pozri časti 5.1 a 5.2). Nie sú skúsenosti s liečbou detí mladších ako 2 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) u detí možno uvažovať, pokiaľ nevzniknú závažné nežiaduce reakcie na liek a nie je prítomná závažná neutropénia alebo trombocytopénia nesúvisiaca s leukémiou, za nasledujúcich okolností: progresia ochorenia (kedykoľvek); nedosiahnutie uspokojivej hematologickej odpovede po najmenej 3 mesiacoch liečby; nedosiahnutie cytogenetickej odpovede po 12 mesiacoch liečby; alebo vymiznutie predtým dosiahnutej hematologickej a/alebo cytogenetickej odpovede. Po zvýšení dávky sa musia pacienti dôsledne sledovať pre možnosť zvýšeného výskytu nežiaducich reakcií pri vyšších dávkovaniach.

Dávkovanie pri Ph+ ALL u dospelých pacientov

U dospelých pacientov s Ph+ ALL je odporúčaná dávka 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 je monoterapia imatinibom v dávke 600 mg/deň bezpečná, účinná a môže sa podávať až do nástupu progresie ochorenia.

Dávkovanie pri Ph+ ALL u pediatrických pacientov

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

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

Dávkovanie pri HES/CEL

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

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

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

Dávkovanie pri DFSP

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

Úprava dávkovania pre nežiaduce reakcie

Nehematologické nežiaduce reakcie

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

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

Hematologické nežiaduce reakcie

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

Úprava dávky pre neutropéniu a trombocytopéniu:

HES/CEL (začiatková dávka 100 mg)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov < $50 \times 10^9/l$	1. Prerušit' podávanie imatinibu, kým ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Pokračovať v liečbe imatinibom predošlou dávkou (t.j. pred závažnou nežiaducou reakciou).
MDS/MPD (začiatková dávka 400 mg) HES/CEL (pri dávke 400 mg)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov < $50 \times 10^9/l$	1. Prerušit' podávanie imatinibu, kým ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Pokračovať v liečbe imatinibom predošlou dávkou (t.j. pred závažnou nežiaducou reakciou). 3. Pri opakovanom poklese ANC < $1,0 \times 10^9/l$ a/alebo počtu trombocytov < $50 \times 10^9/l$, opakovat' krok 1 a pokračovať v liečbe imatinibom zníženou dávkou 300 mg.
Chronická fáza CML u detí (pri dávke 340 mg/m ²)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov < $50 \times 10^9/l$	1. Prerušit' podávanie imatinibu, kým ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Pokračovať v liečbe imatinibom predošlou dávkou (t.j. pred závažnou nežiaducou reakciou). 3. Pri opakovanom poklese ANC < $1,0 \times 10^9/l$ a/alebo počtu trombocytov < $50 \times 10^9/l$, opakovat' krok 1 a pokračovať v liečbe imatinibom zníženou dávkou 260 mg/m².
CML a blastická kríza a Ph ⁺ ALL (začiatková dávka 600 mg)	^a ANC < $0,5 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov < $10 \times 10^9/l$	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, prestať užívať imatinib, kým ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 20 \times 10^9/l$, potom pokračovať v liečbe dávkou 300 mg.
Akcelerovaná fáza CML a blastická kríza u detí (začiatková dávka 340 mg/m ²)	^a ANC < $0,5 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov < $10 \times 10^9/l$	1. Overiť, či cytopénia súvisí s leukémiou (punkcia alebo biopsia kostnej drene). 2. Ak cytopénia nesúvisí s leukémiou, znížiť dávku imatinibu na 260 mg/m². 3. Ak cytopénia pretrváva počas 2 týždňov, znížiť dávku ďalej na 200 mg/m². 4. Ak cytopénia pretrváva počas 4 týždňov a ešte stále nesúvisí

		s leukémiou, prestaňte užívať imatinib, kým $ANC \geq 1 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 20 \times 10^9/l$, potom pokračovať v liečbe dávkou 200 mg/m ² .
DFSP (pri dávke 800 mg)	$ANC < 1,0 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$	1. Prerušiť podávanie imatinibu, kým $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Pokračovať v liečbe imatinibom predošlou dávkou (t.j. pred závažnou nežiaducou reakciou). 3. Pri opakovanom poklese $ANC < 1,0 \times 10^9/l$ a/alebo počtu trombocytov $< 50 \times 10^9/l$, opakovať krok 1 a pokračovať v liečbe imatinibom zníženou dávkou 400 mg.
ANC = absolútny počet neutrofilov ^a výskyt po najmenej jednom mesiaci liečby		

Osobitné skupiny pacientov

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

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

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

Hodnotenie poruchy funkcie pečene:

Porucha funkcie pečene	Testy funkcie pečene
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 má ako začiatková dávka podávať najnižšia odporúčaná dávka 400 mg denne. U týchto pacientov sa však odporúča opatrnosť. Dávku možno znížiť, ak nie je tolerovaná. Ak je dávka tolerovaná, možno ju zvýšiť pri nedostatočnej účinnosti (pozri časti 4.4 a 5.2).

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

Spôsob podávania

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

U pacientov (detí), ktorí nie sú schopní prehĺtať kapsuly, možno obsah kapsúl zriediť v pohári obyčajnej vody alebo jablkovej šťavy. Štúdie na zvieratách však preukázali reprodukčnú toxicitu a nie je známe potenciálne riziko pre plod, preto ženy vo fertilnom veku, ktoré kapsuly otvárajú, sa majú upozorniť, aby zaobchádzali s ich obsahom opatrne a vyhli sa kontaktu s kožou a očami alebo inhalácii (pozri časť 4.6). Po otvorení kapsúl sa majú ruky okamžite umyť.

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. cyklosporinom, 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 majú dôsledne monitorovať hladiny tyreotropínu (TSH).

Hepatotoxicita

Imatinib sa metabolizuje hlavne v pečeni a iba 13 % sa vylučuje obličkami. U pacientov s poruchou funkcie pečene (ľahkou, stredne ťažkou alebo ťažkou) sa majú 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 imatinibe sa pozorovali prípady poškodenia pečene vrátane zlyhania pečene a nekrózy pečene. Pri kombinovaní imatinibu s režimami vysokých dávok chemoterapie sa pozorovalo zvýšenie závažných reakcií pečene. Funkcia pečene sa má starostlivo monitorovať v prípade, keď sa imatinib kombinuje s režimami chemoterapie, o ktorých je tiež známe, že sa spájajú s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.5 a 4.8).

Zadržiavanie tekutiny

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

Pacienti s ochorením srdca

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

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

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

Gastrointestinálne krvácanie

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

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

Syndróm z rozpadu nádoru

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

Reaktivácia hepatitídy B

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

Pacienti majú byť vyšetrení na HBV infekciu pred začatím liečby Imatinibom Actavis. 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 Imatinibom Actavis, majú byť pozorne sledovaní na prejavy a symptómy aktívnej HBV infekcie počas liečby a niekoľko mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

Fototoxicita

V dôsledku rizika fototoxicity spojenej s liečbou imatinibom sa má vyhnúť alebo minimalizovať vystavenie slnečnému žiareniu. Pacienti majú byť poučení použiť opatrenia ako ochranný odev a opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom pred slnečným žiarením (SPF, sun protection factor).

Trombotická mikroangiopatia

Inhibítory BCR-ABL tyrozínkinázy (TKIs, tyrosine kinase inhibitors) boli asociované s trombotickou mikroangiopatiou (TMA, thrombotic microangiopathy) vrátane individuálnych hlásení pre Imatinib Actavis (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta užívajúceho Imatinib Actavis vyskytnú laboratórne alebo klinické príznaky súvisiace s TMA, liečba sa má prerušiť a má sa uskutočniť dôkladné hodnotenie TMA, vrátane aktivity ADAMTS13 a stanovenia anti-ADAMTS13 protilátok. Ak sú protilátky anti-ADAMTS13 zvýšené v spojení s nízkou aktivitou ADAMTS13, liečba Imatinibom Actavis sa nemá obnoviť.

Laboratórne vyšetrenia

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

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

U pacientov so zhoršenou funkciou obličiek sa expozícia imatinibu v plazme zdá byť vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek, pravdepodobne ako následok zvýšenej plazmatickej hladiny alfa-kyslého glykoproteínu (AGP), bielkoviny viažucej imatinib u týchto pacientov. Pacientom so zhoršenou funkciou obličiek sa má podať najnižšia začiatková dávka. Pri liečbe pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek je potrebná opatrnosť. Dávku možno znížiť, ak nie je tolerovaná (pozri časti 4.2 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 odporúča dôsledné monitorovanie rastu u detí (pozri časť 4.8).

Pomocné látky

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tvrdej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Liečivá, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie imatinibu:

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

ketokonazolu (inhibitor CYP3A4). Opatrnosť je potrebná pri podávaní imatinibu s inhibítormi triedy CYP3A4.

Liečivá, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie imatinibu:

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

Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môže zmeniť imatinib

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

Pretože je známe zvýšené riziko krvácania v súvislosti s použitím imatinibu (napr. hemorágie), pacienti, ktorí potrebujú antikoagulačnú liečbu, majú dostávať nízkomolekulový alebo štandardný heparín namiesto kumarínových derivátov, ako je warfarín.

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

Imatinib *in vitro* inhibuje O-glukuronidáciu paracetamolu s hodnotou K_i 58,5 mikromólu/l. Táto inhibícia sa nepozorovala *in vivo* po podaní imatinibu 400 mg a 1 000 mg paracetamolu. Vyššie dávky imatinibu a paracetamolu sa nesledovali.

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženám vo fertilnom veku sa musí odporučiť, aby počas liečby a najmenej 15 dní po ukončení liečby Imatinibom Actavis používali účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití imatinibu u gravidných žien. Po uvedení lieku na trh boli u žien užívajúcich imatinib 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). Pretože účinky expozície dojčat a nízkym dávkam imatinibu nie sú známe, ženy počas liečby a najmenej 15 dní po ukončení liečby Imatinibom Actavis nemajú dojčiť.

Fertilita

V predklinických štúdiách nebola ovplyvnená fertilita samcov a samíc potkana, hoci boli pozorované účinky na reprodukčné parametre (pozri časť 5.3). Štúdie u pacientov užívajúcich imatinib a jeho účinku na fertilitu a gametogézu sa nevykonali. Pacienti, ktorých znepokojuje ich fertilita počas liečby imatinibom, sa majú poradiť so svojím lekárom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

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

Nežiaduce reakcie boli okrem dvoch výnimiek podobné pri všetkých indikáciách. Myelosupresia sa pozorovala vo väčšom rozsahu u pacientov s CML ako u pacientov s GIST, čo je pravdepodobne dôsledkom základného ochorenia. V klinickej štúdii 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 (≥ 10 %) nežiaduce reakcie súvisiace s liekom u oboch ochorení boli slabá nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha, únava, bolesť svalov, svalové kŕče a exantém. Povrchové edémy boli častým nálezom vo všetkých klinických skúšaní a popísali sa prevažne ako periorbitálne edémy alebo edémy dolných končatín. Tieto edémy

však boli len zriedka závažné a možno ich zvládnuť diuretikami, inými podpornými opatreniami alebo znížením dávky imatinibu.

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

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

Nežiaduce reakcie

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

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

Nežiaduce reakcie a ich frekvencie sú uvedené v Tabuľke 1.

Tabuľka 1 Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

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

Časté	Nespavosť
Menej časté	Depresia, zníženie libida, úzkosť
Zriedkavé	Zmätenosť
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Bolesť hlavy ²
Časté	Závraty, parestézia, poruchy vnímania chuti, hypoestézia
Menej časté	Migréna, somnolencia, synkopa, periférna neuropatia, zhoršenie pamäti, zápal sedacieho nervu, syndróm nepokojných nôh, tremor, krvácanie do mozgu
Zriedkavé	Zvýšenie vnútrolebečného tlaku, kŕče, neuritída zrkovitého nervu
Neznáme	Cerebrálny edém*
Poruchy oka	
Časté	Edém očného viečka, zvýšená lakrimácia, krvácanie do spojoviek, konjunktivitída, suchosť očí, neostre videnie
Menej časté	Podráždenie očí, bolesť očí, orbitálny edém, krvácanie do skléry, krvácanie do sietnice, blefaritída, makulárny edém
Zriedkavé	Katarakta, glaukóm, edém zrkovitej papily
Neznáme	Krvácanie do sklovca*
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	Vertigo, tinitus, strata sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté	Palpitácie, tachykardia, kongestívne zlyhanie srdca ³ , pľúcny edém
Zriedkavé	Arytmia, fibrilácia predsiení, zastavenie srdca, infarkt myokardu, angina pectoris, perikardový výpotok
Neznáme	Perikarditída*, tamponáda srdca*
Poruchy ciev⁴	
Časté	Návaly tepla, krvácanie
Menej časté	Hypertenzia, hematóm, subdurálny hematóm, periférny pocit chladu, hypotenzia, Raynaudov fenomén
Neznáme	Trombóza/embólia*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	Dyspnoe, epistaxa, kašeľ
Menej časté	Pleurálny výpotok ⁵ , bolesť hltana a hrtana, faryngitída
Zriedkavé	Bolesť pohrudnice, pľúcna fibróza, pľúcna hypertenzia, krvácanie do pľúc
Neznáme	Akútne respiračné zlyhávajúce ^{11*} , intersticiálna choroba pľúc*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Nauzea, hnačka, vracanie, dyspepsia, bolesť brucha ⁶
Časté	Flatulencia, distenzia brucha, gastroezofagálny reflux, zápcha, suchosť v ústach, gastritída
Menej časté	Stomatitída, ulcerácia v ústach, gastrointestinálne krvácanie ⁷ , eruktácia, meléna, ezofagitída, ascites, vred žalúdka, hemateméza, cheilitída, dysfágia, pankreatitída
Zriedkavé	Kolitída, ileus, zápalové ochorenie čriev
Neznáme	Ileus/obštrukcia čriev*, gastrointestinálna perforácia*, divertikulitída*, gastrická antrálna vaskulárna ektázia (GAVE)*
Poruchy pečene a žľazových ciest	
Časté	Zvýšenie pečeňových enzýmov
Menej časté	Hyperbilirubinémia, hepatitída, žltáčka
Zriedkavé	Zlyhanie pečene ⁸ , nekróza pečene
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Veľmi časté	Periorbitálny edém, dermatitída/ekzém/exantém

Časté	Pruritus, edém tváre, suchosť kože, erytém, alopecia, nočné potenie, reakcia z fotosenzitivity
Menej časté	Pluzgierovitý exantém, zmliáždeniny, zvýšené potenie, urtikária, ekchymóza, zvýšená náchylnosť na tvorbu pomliaždenín, hypotrichóza, znížená pigmentácia kože, exfoliatívna dermatitída, lámavosť nechťov, folikulitída, petechie, psoriáza, purpura, zvýšená pigmentácia kože, bulózne erupcie
Zriedkavé	Akútna febrilná neutrofilná dermatóza (Sweetov syndróm), zmena sfarbenia nechťov, angioneurotický edém, vezikulárny exantém, erythema multiforme, leukocytoklastická vaskulitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP)
Neznáme	Syndróm palmoplantárnej erytrodyzestézie*, lichenoidná keratóza*, lichen planus*, toxická epidermálna nekrolýza*, liekový exantém s eozinofiiliou a systémovými symptómami (DRESS)*, pseudoporfyria*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Veľmi časté	Svalové kŕče a záškľby, bolesti kostí a svalstva vrátane myalgie ⁹ , artralgia a bolesti kostí ¹⁰
Časté	Opuch kĺbov
Menej časté	Stuhnutosť kĺbov a svalov
Zriedkavé	Svalová slabosť, artritída, rabdomyolýza/myopatia
Neznáme	Avaskulárna nekróza/nekróza bedra*, spomalenie rastu u detí*
Poruchy obličiek a močových ciest	
Menej časté	Bolesť obličiek, hematuria, akútne zlyhanie obličiek, častejšie močenie
Neznáme	Chronické zlyhávajúce obličky
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	
Menej časté	Gynekomastia, erektilná dysfunkcia, menoragia, nepravidelná menštruácia, porucha sexuálnej funkcie, bolesť bradaviek, zväčšenie prsníkov, skrotálny edém
Zriedkavé	Hemoragické corpus luteum/hemoragická ovariálna cysta
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Veľmi časté	Retencia tekutiny a edém, únava
Časté	Slabosť, pyrexia, anasarka, zimnica, triaška
Menej časté	Bolesť na hrudi, celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Veľmi časté	Zvýšenie hmotnosti
Časté	Zníženie hmotnosti
Menej časté	Zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšenie alkalické fosfatázy v krvi
Zriedkavé	Zvýšenie amylázy v krvi

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

- 1 Pneumónia sa zaznamenala najčastejšie u pacientov s transformovanou CML a u pacientov s GIST.
- 2 Bolesť hlavy bola najčastejšia u pacientov s GIST.
- 3 Pri zohľadnení pacientorokov sa srdcové príhody, vrátane kongestívneho zlyhania srdca, pozorovali častejšie u pacientov s transformovanou CML ako u pacientov s chronickou CML.
- 4 Návaly tepla boli najčastejšie u pacientov s GIST a krvácanie (hematóm, hemoragia) bolo najčastejšie u pacientov s GIST a s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC).
- 5 Pleurálny výpotok bol hlásený častejšie u pacientov s GIST a u pacientov s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC) ako u pacientov s chronickou CML.
- 6+7 Bolesť brucha a gastrointestinálne krvácanie sa najčastejšie pozorovali u pacientov s GIST.

- 8 Zaznamenalo sa niekoľko smrteľných prípadov zlyhania pečene a nekrózy pečene.
- 9 Bolesť svalov a kostí 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.

Odchýlky laboratórnych hodnôt

Hematologické vyšetrenia

Cytopénie, hlavne neutropénia a trombocytopénia, sa opakovane pozorovali vo všetkých klinických skúšaníach pri CML, so sklonom k častejšiemu výskytu pri vysokých dávkach ≥ 750 mg (klinická štúdia fázy I). Výskyt cytopénií však jednoznačne závisel aj od fázy ochorenia, pričom 3. alebo 4. stupeň neutropénií ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) a trombocytopénií (počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$) sa vyskytoval 4- až 6-krát častejšie v 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, 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 niekoľkých 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. U žiadneho pacienta sa nevyvinula trombocytopénia 4. stupňa. Pokles počtu leukocytov (WBC) a neutrofilov sa vyskytoval najmä počas prvých 6 týždňov liečby, neskôr boli hodnoty pomerne stále.

Biochemické vyšetrenia

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

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reaktivácia hepatitídy B

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie 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 má byť pacient pod dohľadom a má sa mu podať primeraná symptomatická liečba. Tieto prípady sa podľa hlásení spravidla skončili „zlepšením“ alebo „zotavením“. Pri iných rozmedziach dávok boli hlásené nasledujúce udalosti:

Dospelí

1 200 mg až 1 600 mg (trvanie sa rôznilo od 1 do 10 dní): Nauzea, vracanie, hnačka, exantém, erytém, edém, opuch, únava, svalové kŕče, trombocytopénia, pancytopenia, bolesť brucha, bolesť hlavy, znížená chuť do jedla.

1 800 mg až 3 200 mg (až 3 200 mg denne počas 6 dní): Slabosť, myalgia, zvýšená kreatínfosfokináza, zvýšený bilirubín, bolesť žalúdka a čriev.

6 400 mg (jednorazová dávka): V literatúre zaznamenaný jeden prípad jedného pacienta, u ktorého sa vyskytla nauzea, vracanie, bolesť brucha, pyrexia, opuch tváre, znížený počet neutrofilov, zvýšené aminotransferázy.

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

Pediatrická populácia

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory BCR-ABL tyrozínkinázy, ATC kód: L01EA01

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

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

Imatinib je tiež inhibítor tyrozínkináz receptora rastového faktora odvodeného od trombocytov (PDGF), PDGF-R a inhibuje bunkové deje sprostredkované PDGF. 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. Nevykonali sa klinické skúšania, ktoré by preukázali klinickú prospešnosť, ako je zmiernenie symptómov súvisiacich s ochorením alebo predĺženie prežívania.

Veľká, medzinárodná, otvorená, nekontrolovaná klinická štúdia fázy II sa vykonala s pacientmi s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph⁺) v blastickej fáze ochorenia. Okrem toho sa liečili deti v dvoch klinických štúdiách fázy I (u pacientov s CML alebo Ph⁺ akútnou leukémiou) a v jednej klinickej štúdii fázy II.

V klinickej štúdii bolo 38 % pacientov vo veku ≥ 60 rokov a 12 % pacientov vo veku ≥ 70 rokov.

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 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) (Tabuľka 2). Podiel odpovede bol tiež vyšší u pacientov liečených dávkou 600 mg (33 %) v porovnaní s pacientmi liečenými dávkou 400 mg (16 %, $p=0,0220$). Súčasný odhadovaný medián prežívania predtým neliečených pacientov bol 7,7 mesiacov, predtým liečených pacientov 4,7 mesiacov.

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

Tabuľka 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 %

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

CHR: v klinickej štúdií 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

² Kritériá cytogenetickej odpovede:

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

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

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

Celkovo 51 pediatrických pacientov s novodiagnostikovanou a neliečenou CML v chronickej fáze bolo zaradených do otvoreného, multicentrického klinického skúšania fázy II s jedným ramenom liečby. Pacientom sa podával imatinib v dávke 340 mg/m²/deň bez prerušení, 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 s imatinibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s chronickou myelocytovou leukémiou s pozitívnym chromozómom Philadelphia (translokácia bcr-abl) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Klinické štúdie pri Ph+ ALL

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

Výsledky pozorované v populácii 211 pacientov s novodiagnostikovanou Ph+ ALL v štyroch nekontrolovaných klinických skúšaniach (AAU02, ADE04, AJP01 a AUS01) sa zhodujú s výsledkami opísanými vyššie. Pri imatinibe v kombinácii s indukčnou chemoterapiou (pozri Tabuľku 3) sa

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

Tabuľka 3 Režim chemoterapie použitý v kombinácii s imatinibom

Klinická štúdia 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
Klinická štúdia AAU02	
Indukčná liečba (<i>de novo</i> Ph ⁺ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., dni 1-3, 15-16; VCR 2 mg celková dávka i.v., dni 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dni 1, 8; prednizón 60 mg/m ² perorálne, dni 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² perorálne, dni 1-28; MTX 15 mg intratekálne, dni 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekálne, dni 1, 8, 15, 22; metylprednizolón 40 mg intratekálne, dni 1, 8, 15, 22
Konsolidácia (<i>de novo</i> Ph ⁺ ALL)	Ara-C 1,000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h), dni 1-4; mitoxantrón 10 mg/m ² i.v. dni 3-5; MTX 15 mg intratekálne, deň 1; metylprednizolón 40 mg intratekálne, deň 1
Klinická štúdia 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; daunorubicin 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., dni 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
Klinická štúdia 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; prednizón 60 mg/m ² /deň perorálne
Konsolidačná liečba	Striedavý cyklus chemoterapie: chemoterapia vysokou dávkou 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; prednizón 60 mg/m ² perorálne, dni 1-5

Klinická štúdia 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; prednizón 00 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 > 1 500 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 > 1 500 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 (2 500 IU/m ² , i.m.): deň 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 5-14 alebo pokiaľ ANC > 1 500 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 > 1 500 po nadire ARA-C (3 g/m ² , q12h, i.v.): dni 43, 44 L-ASP (6 000 IU/m ² , i.m.): deň 44
Reindukčný blok 2 (3 týždne)	VCR (1.5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 8 a 15 DAUN (45 mg/m ² /deň bolus, i.v.): dni 1 a 2 CPM (250 mg/m ² /dávka q12h x 4 dávok, i.v.): dni 3 a 4 PEG-ASP (2 500 IU/m ² , i.m.): deň 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 5-14 alebo pokiaľ ANC > 1 500 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 > 1 500 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 mesiacov a medián celkového prežívania u 401 vyhodnotiteľných pacientov bol v rozmedzí od 4,9 do 9 mesiacov. Údaje boli podobné pri opätovnej analýze, do ktorej boli zahrnutí len pacienti vo veku 55 alebo viac rokov.

Klinické štúdie 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 proteintyrozínkinázami Abl, Kit alebo PDGFR. Do tohto klinického skúšania bolo zaradených 7 pacientov s MDS/MPD, ktorí dostávali 400 mg imatinibu denne. U troch pacientov sa dosiahla kompletná hematologická odpoveď (CHR) a jeden pacient mal čiastočnú hematologickú odpoveď (PHR). V čase pôvodnej analýzy sa u troch zo štyroch pacientov so zistenými preskupeniami génu PDGFR vyvinula hematologická odpoveď (2 CHR a 1 PHR). Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 20 do 72 rokov.

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

Okrem toho sú v 13 publikáciách správy o ďalších 24 pacientoch s MDS/MPD. Dvadsaťjeden pacientov dostávalo 400 mg imatinibu denne, zatiaľ čo ďalší 3 pacienti dostávali nižšie dávky. U jedenástich pacientov sa zistili preskupenia génu PDGFR, z toho 9 dosiahlo CHR a 1 PHR. Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 2 do 79 rokov. Nedávno publikovaná aktualizovaná informácia o 6 z týchto 11 pacientov ukázala, že všetci títo pacienti zostali v cytogenetickej remisii (rozmedzie 32-38 mesiacov). Tá istá publikácia priniesla údaje o dlhodobom následnom sledovaní 12 pacientov s MDS/MPD s preskupeniami génu PDGFR (5 pacientov zo štúdie B2225). Medián podávania imatinibu týmto pacientom bol 47 mesiacov (rozmedzie 24 dní – 60 mesiacov). U 6 z týchto pacientov následné sledovanie trvá už viac ako 4 roky. Jedenásť pacientov dosiahlo rýchlu CHR; u desiatich došlo k úplnému vymiznutiu cytogenetických abnormalít a poklesu alebo zmiznutiu fúzných 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 štúdie HES/CEL

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika imatinibu

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

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

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

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

Ukázalo sa, že imatinib je *in vitro* kompetitívny inhibítor markerových substrátov CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4/5. Príslušné hodnoty K_i v ľudských pečenevých mikrozómoch boli 27, 7,5 a 7,9 $\mu\text{mol/l}$. Maximálne plazmatické koncentrácie imatinibu u pacientov sú 2–4 $\mu\text{mol/l}$, z čoho vyplýva, že je možná inhibícia metabolizmu súčasne podávaných liečiv, na ktorom sa podieľajú CYP2D6 a/alebo CYP3A4/5. Imatinib neovplyvňoval biotransformáciu 5-fluóruracilu, 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-fluóruracilom alebo paklitaxelom.

Eliminácia

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

Farmakokinetika v plazme

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

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

Pri analýze farmakokinetiky u osobitných skupín pacientov s CML sa zistil len malý vplyv veku na

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

Farmakokinetika v pediatrickej populácii

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

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

Zhoršenie funkcie orgánov

Imatinib a jeho metabolity sa nevylučujú vo významnom rozsahu obličkami. U pacientov s ľahkým a stredne ťažkým zhoršením funkcie obličiek sa plazmatická expozícia zdá byť vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Zvýšenie je približne 1,5- až 2-násobné, čo zodpovedá 1,5-násobnému 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 osobami 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. Prejav závažnej toxicity sa pozorovali v pečeni psov, ktoré dostávali imatinib počas 2 týždňov, a u ktorých došlo k zvýšeniu pečeňových enzýmov, hepatocelulárnej nekróze, nekróze žlčových ciest a hyperplázii žlčových ciest.

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

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

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

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

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

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

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

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

Papilómy/karcinómy predkožkovej/klitorisovej žľazy sa pozorovali pri dávkach 30 mg/kg/deň a vyšších, čo predstavuje približne 0,5- alebo 0,3-násobok dennej expozície u ľudí (založenej na AUC) pri 400 mg/deň alebo 800 mg/deň, a 0,4-násobok dennej expozície u detí (založenej na AUC) pri 340 mg/m²/deň. Hladina bez pozorovaných účinkov (NOEL) bola 15 mg/kg/deň. Adenóm/karcinóm

obličiek, papilóm močového mechúra a uretry, adenokarcinómy tenkého čreva, adenómy prištítnych teliesok, benígne a malígne nádory drene nadobličiek a papilómy/karcinómy bezžľazovej časti žalúdka sa zaznamenali pri 60 mg/kg/deň, čo predstavuje približne 1,7- alebo 1-násobok dennej expozície u ľudí (založenej na AUC) pri 400 mg/deň alebo 800 mg/deň a 1,2-násobok dennej expozície u detí (založenej na AUC) pri 340 mg/m²/deň. Hladina bez pozorovaných účinkov (NOEL) bola 30 mg/kg/deň.

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

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

Liečivo imatinib predstavuje pre organizmy žijúce v sedimentoch environmentálne riziko.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Imatinib Actavis 50 mg tvrdé kapsuly

Obsah kapsuly

mikrokryštalická celulóza
kopovidón
krospovidón
stearylumarát sodný
koloidný oxid kremičitý hydrofóbny
koloidný oxid kremičitý bezvodý

Telo kapsuly

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)

Farbivo na potlač

šelak
čierny oxid železitý (E172)
propylénglykol
roztok amoniaku
hydroxid draselný

Imatinib Actavis 100 mg tvrdé kapsuly

Obsah kapsuly

mikrokryštalická celulóza
kopovidón
krospovidón
stearylumarát sodný
koloidný oxid kremičitý hydrofóbny
koloidný oxid kremičitý bezvodý

Telo kapsuly

hypromelóza
oxid titaničitý (E171)
žltý oxid železitý (E172)
červený oxid železitý (E172)

Farbivo na potlač

šielak

čierny oxid železitý (E172)

propylénglykol

roztok amoniaku

hydroxid draselný

Imatinib Actavis 400 mg tvrdé kapsuly

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza

kopovidón

krospovidón

stearylumarát sodný

koloidný oxid kremičitý hydrofóbny

koloidný oxid kremičitý bezvodý

Telo kapsuly

hypromelóza

oxid titaničitý (E171)

žltý oxid železitý (E172)

červený oxid železitý (E172)

čierny oxid železitý (E172)

Farbivo na potlač

45 % šelaková glazúra

čierny oxid železitý (E172)

propylénglykol

28 % roztok amoniaku

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Imatinib Actavis 50 mg tvrdé kapsuly

Alu/PVC/Aclar blister. Jeden blister obsahuje 10 kapsúl.

Balenie obsahuje 30 alebo 90 kapsúl.

Imatinib Actavis 100 mg tvrdé kapsuly

Alu/PVC/Aclar blister. Jeden blister obsahuje 8 alebo 10 kapsúl.

Balenie obsahuje 24, 48, 60, 96, 120 alebo 180 kapsúl.

Imatinib Actavis 400 mg tvrdé kapsuly

Alu/PVC/Aclar blister. Jeden blister obsahuje 10 kapsúl.

Balenie obsahuje 10, 30, 60 alebo 90 kapsúl.

Na trhu nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Zaobchádzanie s otvorenými kapsulami u žien vo fertilnom veku

Vzhľadom na to, že štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu a potenciálne riziko na ľudský plod nie je známe, ženy vo fertilnom veku, ktoré otvoria kapsuly sa majú upozorniť aby zaobchádzali s obsahom opatrne a vyhli sa kontaktu s kožou, očami alebo inhalácii (pozri časť 4.6). Po zaobchádzaní s otvorenou kapsulou sa majú ruky okamžite umyť.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Island

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Imatinib Actavis 50 mg tvrdé kapsuly

EU/1/13/825/001

EU/1/13/825/002

Imatinib Actavis 100 mg tvrdé kapsuly

EU/1/13/825/003

EU/1/13/825/004

EU/1/13/825/005

EU/1/13/825/006

EU/1/13/825/007

EU/1/13/825/019

Imatinib Actavis 400 mg tvrdé kapsuly

EU/1/13/825/020

EU/1/13/825/021

EU/1/13/825/022

EU/1/13/825/023

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. apríl 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. január 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

1. NÁZOV LIEKU

Imatinib Actavis 100 mg filmom obalené tablety
Imatinib Actavis 400 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Imatinib Actavis 100 mg filmom obalené tablety
Každá filmom obalená tableta obsahuje 100 mg imatinibu (ako mesilát).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,19 mg leciínu (sója) (E322).

Imatinib Actavis 400 mg filmom obalené tablety

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

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá filmom obalená tableta obsahuje 0,75 mg leciínu (sója) (E322).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta (tableta).

Imatinib Actavis 100 mg filmom obalené tablety

Okrúhla s priemerom 9,2 mm, bikonvexná, tmavozltá až hnedastá filmom obalená tableta s vytlačeným logom spoločnosti na jednej strane a „36“ a deliacou ryhou na druhej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Imatinib Actavis 400 mg filmom obalené tablety

Oválna s veľkosťou 18,6 x 6,6 mm, bikonvexná, tmavozltá až hnedastá filmom obalená tableta s vytlačeným logom spoločnosti na jednej strane a „37“ a deliacou ryhou na druhej strane. Deliacá ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Imatinib Actavis je indikovaný na liečbu

- pediatrických pacientov s novodiagnostikovanou chronickou myelocytovou leukémiou (CML) s pozitívnym (Ph+) chromozómom Philadelphia (bcr-abl), u ktorých sa transplantácia kostnej drene nepovažuje za liečbu 1. línie.
- pediatrických pacientov s Ph+ CML v chronickej fáze po zlyhaní liečby interferónom-alfa alebo v akcelerovanej fáze alebo v blastickej kríze.
- dospelých pacientov s Ph+ CML v blastickej kríze.
- dospelých a pediatrických pacientov s novodiagnostikovanou akútnou lymfoblastickou leukémiou s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+ ALL) v spojení s chemoterapiou.
- dospelých pacientov pri relapse alebo refraktérnej Ph+ ALL ako monoterapia.

- dospelých pacientov s myelodysplastickými/myeloproliferatívnymi ochoreniami (MDS/MPD) spojenými s preskupeniami génu receptora doštičkového rastového faktora (PDGFR).
- dospelých pacientov s pokročilým hypereozinofilným syndrómom (HES) a /alebo chronickou eozinofilovou leukémiou (CEL) s preskupením FIP1L1-PDGFR α .

Účinok imatinibu na výsledok transplantácie kostnej drene sa nestanovil.

Imatinib Actavis je indikovaný na

- liečbu dospelých pacientov s neresekovateľným dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) a dospelých pacientov s rekurentným a/alebo metastazujúcim DFSP, u ktorých nie je možný chirurgický zákrok.

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). Neexistujú kontrolované klinické skúšania, ktoré by preukázali klinickú prospešnosť alebo predĺžené prežívanie pri týchto ochoreniach.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

Dávkovanie

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 skúšaníach sa v liečbe imatinibom pokračovalo až do progresie ochorenia. Účinok 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 trombocytopénia nesúvisiaca s leukémiou, za nasledujúcich okolností: progresia ochorenia (kedykoľvek); nedosiahnutie uspokojivej hematologickej odpovede po najmenej 3 mesiacoch liečby; nedosiahnutie cytogenetickej odpovede po 12 mesiacoch liečby; alebo vymiznutie predtým dosiahnutej hematologickej a/alebo cytogenetickej odpovede. Po zvýšení dávky sa musia pacienti dôsledne sledovať pre možnosť zvýšeného výskytu nežiaducich reakcií pri vyšších dávkovaniach.

Dávkovanie pri CML u pediatrických pacientov

Dávkovanie u detí sa má stanoviť podľa plochy povrchu tela (mg/m^2). Odporúča sa denná dávka $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ u detí v chronickej fáze CML a v pokročilých fázach CML (nemá sa prekročiť celková dávka 800 mg). Liek možno podávať buď raz denne, alebo dennú dávku možno rozdeliť na dve podania - jedno ráno a jedno večer. Odporúčania pre dávkovanie sa v súčasnosti zakladajú na malom počte pediatrických pacientov (pozri časti 5.1 a 5.2). Nie sú skúsenosti s liečbou detí mladších ako 2 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) u detí možno uvažovať, pokiaľ nevzniknú závažné nežiaduce reakcie na liek a nie je prítomná závažná neutropénia alebo trombocytopénia nesúvisiaca s leukémiou, za nasledujúcich okolností: progresia

ochorenia (kedykoľvek); nedosiahnutie uspokojivej hematologickej odpovede po najmenej 3 mesiacoch liečby; nedosiahnutie cytogenetickej odpovede po 12 mesiacoch liečby; alebo vymiznutie predtým dosiahnutej hematologickej a/alebo cytogenetickej odpovede. Po zvýšení dávky sa musia pacienti dôsledne sledovať pre možnosť zvýšeného výskytu nežiaducich reakcií pri vyšších dávkovaniach.

Dávkovanie pri Ph+ ALL u dospelých pacientov

U dospelých pacientov s Ph+ ALL je odporúčaná dávka 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 je monoterapia imatinibom v dávke 600 mg/deň bezpečná, účinná a môže sa podávať až do nástupu progresie ochorenia.

Dávkovanie pri Ph+ ALL u pediatrických pacientov

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

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

Dávkovanie pri HES/CEL

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

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

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

Dávkovanie pri DFSP

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

Úprava dávkovania pre nežiaduce reakcie

Nehematologické nežiaduce reakcie

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

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

Hematologické nežiaduce reakcie

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

Úprava dávky pre neutropéniu a trombocytopéniu:

HES/CEL (začiatková dávka 100 mg)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov < $50 \times 10^9/l$	1. Prerušit' podávanie imatinibu, kým ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Pokračovať v liečbe imatinibom predošlou dávkou (t.j. pred závažnou nežiaducou reakciou).
MDS/MPD (začiatková dávka 400 mg) HES/CEL (pro dávke 400 mg)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov < $50 \times 10^9/l$	1. Prerušit' podávanie imatinibu, kým ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Pokračovať v liečbe imatinibom predošlou dávkou (t.j. pred závažnou nežiaducou reakciou). 3. Pri opakovanom poklese ANC < $1,0 \times 10^9/l$ a/alebo počtu trombocytov < $50 \times 10^9/l$, opakovat' krok 1 a pokračovať v liečbe imatinibom zníženou dávkou 300 mg.
Chronická fáza CML u detí (pri dávke 340 mg/m^2)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov < $50 \times 10^9/l$	1. Prerušit' podávanie imatinibu, kým ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Pokračovať v liečbe imatinibom predošlou dávkou (t.j. pred závažnou nežiaducou reakciou). 3. Pri opakovanom poklese ANC < $1,0 \times 10^9/l$ a/alebo počtu trombocytov < $50 \times 10^9/l$, opakovat' krok 1 a pokračovať v liečbe imatinibom zníženou dávkou 260 mg/m^2.
CML a blastická kríza a Ph+ ALL (začiatková dávka 600 mg)	^a ANC < $0,5 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov < $10 \times 10^9/l$	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, prestať užívať imatinib, kým ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 20 \times 10^9/l$, potom pokračovať v liečbe dávkou 300 mg.
Akcelerovaná fáza CML a blastická kríza u detí (začiatková dávka 340 mg/m^2)	^a ANC < $0,5 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov < $10 \times 10^9/l$	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/m². 4. Ak cytopénia pretrváva počas 4 týždňov a ešte stále nesúvisí s leukémiou, prestaňte užívať imatinib, kým ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 20 \times 10^9/l$, potom pokračovať v liečbe dávkou 200 mg/m².
DFSP (pri dávke 800 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ a/alebo počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$	1. Prerušiť podávanie imatinibu, kým ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a počet trombocytov $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Pokračovať v liečbe imatinibom predošlou dávkou (t.j. pred závažnou nežiaducou reakciou). 3. Pri opakovanom poklese ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ a/alebo počtu trombocytov $< 50 \times 10^9/l$, opakovat krok 1 a pokračovať v liečbe imatinibom zníženou dávkou 400 mg
ANC = absolútny počet neutrofilov ^a výskyt po najmenej jednom mesiaci liečby		

Osobitné skupiny pacientov

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

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

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

Hodnotenie poruchy funkcie pečene:

Porucha funkcie pečene	Testy funkcie pečene
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 má ako začiatočná dávka podávať najnižšia odporúčaná dávka 400 mg denne. U týchto pacientov sa však odporúča opatrnosť. Dávku možno znížiť, ak nie je tolerovaná. Ak je dávka tolerovaná, možno ju zvýšiť pri nedostatočnej účinnosti (pozri časti 4.4 a 5.2).

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

Spôsob podávania

Pre dávky 400 mg a vyššie (pozri odporúčané dávkovanie vyššie) je dostupná 400 mg tableta (nedeliteľná).

Pre iné dávky ako 400 mg a 800 mg (pozri odporúčanie pre dávkovanie uvedené nižšie) je dostupná deliteľná 100 mg tableta.

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

U pacientov, ktorí nie sú schopní prehĺtať filmom obalené tablety, možno tabletu rozpustiť v pohári obyčajnej vody alebo jablkovej šťavy. Požadovaný počet tabliet sa má umiestniť do vhodného objemu nápoja (približne 50 ml pre 100 mg tabletu a 200 ml pre 400 mg tabletu) a miešať lyžičkou. Suspenzia sa má podať ihneď po úplnom rozpustení tablety (tabliet).

4.3 Kontraindikácie

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

Precitlivenosť na sóju alebo arašidové oriešky.

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, pimoizidom, 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 majú dôsledne monitorovať hladiny tyreotropínu (TSH).

Hepatotoxicita

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

Pri imatinibe sa pozorovali prípady poškodenia pečene vrátane zlyhania pečene a nekrózy pečene. Pri kombinovaní imatinibu s režimami vysokých dávok chemoterapie sa pozorovalo zvýšenie závažných reakcií pečene. Funkcia pečene sa má starostlivo monitorovať v prípade, keď sa imatinib kombinuje

s režimami chemoterapie, o ktorých je tiež známe, že sa spájajú s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.5 a 4.8).

Zadržiavanie tekutiny

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

Pacienti s ochorením srdca

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

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

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

Gastrointestinálne krvácanie

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

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

Syndróm z rozpadu nádoru

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

Reaktivácia hepatitídy B

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

Pacienti majú byť vyšetrení na HBV infekciu pred začatím liečby Imatinibom Actavis. 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 Imatinibom Actavis, majú byť pozorne sledovaní na prejavy a symptómy aktívnej HBV infekcie počas liečby a niekoľko mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 4.8).

Fototoxická

V dôsledku rizika fototoxicity spojenej s liečbou imatinibom sa má vyhnúť alebo minimalizovať vystavenie slnečnému žiareniu. Pacienti majú byť poučení použiť opatrenia ako ochranný odev a opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom pred slnečným žiarením (SPF, sun protection factor).

Trombotická mikroangiopatia

Inhibitory BCR-ABL tyrozínkinázy (TKIs, tyrosine kinase inhibitors) boli asociované s trombotickou mikroangiopatiou (TMA, thrombotic microangiopathy) vrátane individuálnych hlásení pre Imatinib Actavis (pozri časť 4.8). Ak sa u pacienta užívajúceho Imatinib Actavis vyskytnú laboratórne alebo klinické príznaky súvisiace s TMA, liečba sa má prerušiť a má sa uskutočniť dôkladné hodnotenie TMA, vrátane aktivity ADAMTS13 a stanovenia anti-ADAMTS13 protilátok. Ak sú protilátky anti-ADAMTS13 zvýšené v spojení s nízkou aktivitou ADAMTS13, liečba Imatinibom Actavis sa nemá obnoviť.

Laboratórne vyšetrenia

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

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

U pacientov so zhoršenou funkciou obličiek sa expozícia imatinibu v plazme zdá byť vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek, pravdepodobne ako následok zvýšenej plazmatickej hladiny alfa-kyslého glykoproteínu (AGP), bielkoviny viažucej imatinib u týchto pacientov. Pacientom so zhoršenou funkciou obličiek sa má podať najnižšia začiatková dávka. Pri liečbe pacientov s ťažkým poškodením funkcie obličiek je potrebná opatrnosť. Dávku možno znížiť, ak nie je tolerovaná (pozri časti 4.2 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 prepuberálnych detí, ktoré dostávali imatinib. V pozorovacej štúdii 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 odporúča dôsledné monitorovanie rastu u detí (pozri časť 4.8).

Pomocné látky

Lecitín (sója)

Tento liek obsahuje lecitín (sója). Pacienti, ktorí sú alergickí na arašidové oriešky a sóju nesmú tento liek užívať.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Liečivá, ktoré môžu zvýšiť plazmatické koncentrácie imatinibu:

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

Liečivá, ktoré môžu znížiť plazmatické koncentrácie imatinibu:

Látky, ktoré indukujú aktivitu CYP3A4 (napr. dexametazón, fenytoín, karbamazepín, rifampicín, fenobarbital, fosfenytoín, primidon alebo *Hypericum perforatum* - ľubovník bodkovaný), môžu významne znížiť 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), napr. karbamazepínu, oxkarmazepínu a fenytoínu. Hodnota AUC imatinibu v plazme sa znížila o 73 % v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívali EIAED. Je potrebné vyhnúť sa súčasnému podávaniu silných induktorov CYP3A4 a imatinibu.

Liečivá, ktorých plazmatické koncentrácie môže zmeniť imatinib

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

Pretože je známe zvýšené riziko krvácania v súvislosti s použitím imatinibu (napr. hemorágie), pacienti, ktorí potrebujú antikoagulanciá, majú dostávať nízkomolekulový alebo štandardný heparín namiesto kumarínových derivátov, ako je warfarín.

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

Imatinib *in vitro* inhibuje O-glukuronidáciu paracetamolu s hodnotou K_i 58,5 mikromólu/l. Táto inhibícia sa nepozorovala *in vivo* po podaní imatinibu 400 mg a 1 000 mg paracetamolu. Vyššie dávky imatinibu a paracetamolu sa nesledovali.

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

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku

Ženám vo fertilnom veku sa musí odporučiť, aby počas liečby a najmenej 15 dní po ukončení liečby Imatinibom Actavis používali účinnú antikoncepciu počas liečby.

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití imatinibu u gravidných žien. Po uvedení lieku na trh boli u žien užívajúcich imatinib 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 zváži kombinovaná koncentrácia imatinibu a metabolitu a maximálny denný príjem mlieka dojčatami, celková očakávaná expozícia by bola nízka (~10 % terapeutickú dávku). Pretože účinky expozície dojčat a nízkym dávkam imatinibu nie sú známe, ženy počas liečby a najmenej 15 dní po ukončení liečby Imatinibom Actavis nemajú dojčiť.

Fertilita

V predklinických štúdiách nebola ovplyvnená fertilita samcov a samíc potkana, hoci boli pozorované účinky na reprodukčné parametre (pozri časť 5.3). Štúdie u pacientov užívajúcich imatinib a jeho účinku na fertilitu a gametogézu sa nevykonali. Pacienti, ktorých znepokojuje ich fertilita počas liečby imatinibom, sa majú poradiť so svojím lekárom.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

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

V klinických skúšaní pri CML sa predčasné ukončenie liečby pre nežiaduce reakcie súvisiace s liekom pozorovalo u 2,4 % novodiagnostikovaných pacientov, 4 % pacientov v 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 GIST sa liečba ukončila pre nežiaduce reakcie súvisiace s liekom u 4 % pacientov.

Nežiaduce reakcie boli okrem dvoch výnimiek podobné pri všetkých indikáciách. Myelosupresia sa pozorovala vo väčšom rozsahu u pacientov s CML ako u pacientov s GIST, čo je pravdepodobne dôsledkom základného ochorenia. V klinickej štúdii 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 (≥ 10 %) nežiaduce reakcie súvisiace s liekom u oboch ochorení boli slabá nauzea, vracanie, hnačka, bolesť brucha, únava, bolesť svalov, svalové kŕče a exantém. Povrchové edémy boli častým nálezom vo všetkých klinických skúšaníach a popísali sa prevažne ako periorbitálne edémy alebo edémy dolných končatín. Tieto edémy však boli len zriedka závažné a možno ich zvládnuť diuretikami, inými podpornými opatreniami alebo znížením dávky imatinibu.

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

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

Nežiaduce reakcie

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

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

Nežiaduce reakcie a ich frekvencie sú uvedené v Tabuľke.

Tabuľka 1 Tabuľkový súhrn nežiaducich reakcií

Infekcie a nákazy	
<i>Menej časté</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nazofaryngitída, pneumónia ¹ , sinusitída, celulitída, infekcia horných dýchacích ciest, chrípka, infekcia močových ciest, gastroenteritída, sepsa
<i>Zriedkavé</i>	Hubová infekcia
<i>Neznáme</i>	Reaktivácia hepatitídy B*
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	
<i>Zriedkavé</i>	Syndróm z rozpadu nádoru
<i>Neznáme</i>	Krvácanie nádoru/nekróza nádoru*
Poruchy imunitného systému	

Neznáme	Anafylaktický šok*
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Veľmi časté	Neutropénia, trombocytopenia, anémia
Časté	Pancytopenia, febrilná neutropénia
Menej časté	Trombocytémia, lymfopénia, útlm kostnej drene, eozinofília, lymfadenopatia
Zriedkavé	Hemolytická anémia, trombotická mikroangiopatia
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	Anorexia
Menej časté	Hypokaliémia, zvýšenie chuti do jedenia, hypofosfatémia, zníženie chuti do jedenia, dehydratácia, dna, hyperurikémia, hyperkalcémia, hyperglykémia, hyponatriémia
Zriedkavé	Hyperkaliémia, hypomagneziémia
Psychické poruchy	
Časté	Nespavosť
Menej časté	Depresia, zníženie libida, úzkosť
Zriedkavé	Zmätenosť
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Bolesť hlavy ²
Časté	Závraty, parestézia, poruchy vnímania chuti, hypoestézia
Menej časté	Migréna, somnolencia, synkopa, periférna neuropatia, zhoršenie pamäti, zápal sedacieho nervu, syndróm nepokojných nôh, tremor, krvácanie do mozgu
Zriedkavé	Zvýšenie vnútroľbečného tlaku, kŕče, neuritída zrkovitého nervu
Neznáme	Cerebrálny opuch*
Poruchy oka	
Časté	Edém očného viečka, zvýšená lakrimácia, krvácanie do spojoviek, konjunktivitída, suchosť očí, neostre videnie
Menej časté	Podráždenie očí, bolesť očí, orbitálny edém, krvácanie do sklery, krvácanie do sietnice, blefaritída, makulárny edém
Zriedkavé	Katarakta, glaukóm, edém zrkovitej papily
Neznáme	Krvácanie do sklovca*
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	Vertigo, tinitus, strata sluchu
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	
Menej časté	Palpitácie, tachykardia, kongestívne zlyhanie srdca ³ , pľúcny edém
Zriedkavé	Arytmia, fibrilácia predsiení, zastavenie srdca, infarkt myokardu, angina pectoris, perikardový výpotok
Neznáme	Perikarditída*, tamponáda srdca*
Poruchy ciev*	
Časté	Návaly tepla, krvácanie
Menej časté	Hypertenzia, hematóm, subdurálny hematóm, periférny pocit chladu, hypotenzia, Raynaudov fenomén
Neznáme	Trombóza/embólia*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
Časté	Dyspnoe, epistaxa, kašeľ
Menej časté	Pleurálny výpotok ⁵ , bolesť hltana a hrtana, faryngitída
Zriedkavé	Bolesť pohrudnice, pľúcna fibróza, pľúcna hypertenzia, krvácanie do pľúc
Neznáme	Akútne respiračné zlyhávanie ¹¹ , intersticiálna choroba pľúc*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Nauzea, hnačka, vracanie, dyspepsia, bolesť brucha ⁶
Časté	Flatulencia, distenzia brucha, gastroezofagálny reflux, zápcha, suchosť v ústach, gastritída

<i>Menej časté</i>	Stomatitída, ulcerácia v ústach, gastrointestinálne krvácanie ⁷ , eruktácia, meléna, ezofagitída, ascites, vred žalúdka, hemateméza, cheilitída, dysfágia, pankreatitída
<i>Zriedkavé</i>	Kolitída, ileus, zápalové ochorenie čriev
<i>Neznáme</i>	Ileus/obštrukcia čriev*, gastrointestinálna perforácia*, diverkultída*, gastrická antrálna vaskulárna ektázia (GAVE)*
Poruchy pečene a žlčových 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, reakcia z fotosenzitivity
<i>Menej časté</i>	Pluzgierovitý exantém, zmliáždeniny, zvýšené potenie, urtikária, ekchymóza, zvýšená náchylnosť na tvorbu pomliaždenín, hypotrichóza, znížená pigmentácia kože, exfoliatívna dermatitída, lámavosť nechtov, folikulitída, petechie, psoriáza, purpura, zvýšená pigmentácia kože, bulózne erupcie
<i>Zriedkavé</i>	Akútna febrilná neutrofilná dermatóza (Sweetov syndróm), zmena sfarbenia nechtov, angioneurotický edém, vezikulárny exantém, erythema multiforme, leukocytoklastická vaskulitída, Stevensov-Johnsonov syndróm, akútna generalizovaná exantematózná pustulóza (AGEP)
<i>Neznáme</i>	Syndróm palmoplantárnej erytrodyzestézie*, lichenoidná keratóza*, lichen planus*, toxická epidermálna nekrolýza*, liekový exantém s eozinofiou a systémovými symptómami (DRESS)*, pseudoporfýria*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
<i>Veľmi časté</i>	Svalové kŕče a záškľby, bolesti kosti a svalstva vrátane myalgie ⁹ , artralgia a bolesti kostí ¹⁰
<i>Časté</i>	Opuch kĺbov
<i>Menej časté</i>	Stuhnutosť kĺbov a svalov
<i>Zriedkavé</i>	Svalová slabosť, artritída, rabdomyolýza/myopatia
<i>Neznáme</i>	Avaskulárna nekróza/nekróza bedra*, spomalenie rastu u detí*
Poruchy obličiek a močových ciest	
<i>Menej časté</i>	Bolesť obličiek, hematuria, akútne zlyhanie obličiek, častejšie močenie
<i>Neznáme</i>	Chronické zlyhávajúce 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 corpus luteum/hemoragická ovariálna cysta
Čelkové poruchy a reakcie v mieste podania	
<i>Veľmi časté</i>	Retencia tekutiny a edém, únava
<i>Časté</i>	Slabosť, pyrexia, anasarka, zimnica, triaška
<i>Menej časté</i>	Bolesť na hrudi, celková nevoľnosť
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
<i>Veľmi časté</i>	Zvýšenie hmotnosti
<i>Časté</i>	Zníženie hmotnosti
<i>Menej časté</i>	Zvýšenie kreatinínu v krvi, zvýšenie kreatínfosfokinázy v krvi, zvýšenie laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšenie alkalickej fosfatázy v krvi
<i>Zriedkavé</i>	Zvýšenie amylázy v krvi

* Tieto typy reakcií boli zaznamenané najmä na základe skúseností s imatinibom po jeho uvedení na trh. Zahŕňajú spontánne hlásenia o prípadoch ako aj závažné nežiaduce udalosti z prebiehajúcich klinických skúšaní, programov pre rozšírený prístup k liečbe, klinicko-

farmakologických štúdií a výskumných skúšaní v neschválených indikáciach. Pretože sú uvedené reakcie hlásené z populácie neurčitej veľkosti, nie je vždy možné hodnoverne odhadnúť ich frekvenciu alebo určiť príčinný vzťah k expozícii imatinibu.

- 1 Pneumónia sa zaznamenala najčastejšie u pacientov s transformovanou CML a u pacientov s GIST.
- 2 Bolest' hlavy bola najčastejšia u pacientov s GIST.
- 3 Pri zohľadnení pacientorokov sa srdcové príhody, vrátane kongestívneho zlyhania srdca, pozorovali častejšie u pacientov s transformovanou CML ako u pacientov s chronickou CML.
- 4 Návaly tepla boli najčastejšie u pacientov s GIST a krvácanie (hematóm, hemorágia) bolo najčastejšie u pacientov s GIST a s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC).
- 5 Pleurálny výpotok bol hlásený častejšie u pacientov s GIST a u pacientov s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC) ako u pacientov s chronickou CML.
- 6+7 Bolest' brucha a gastrointestinálne krvácanie sa najčastejšie pozorovali u pacientov s GIST.
- 8 Zaznamenalo sa niekoľko smrteľných prípadov zlyhania pečene a nekrózy pečene.
- 9 Bolest' svalov a kostí počas liečby imatinibom alebo po jej ukončení sa pozorovala po uvedení lieku na trh.
- 10 Bolest' 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.

Odchýlky laboratórnych hodnôt

Hematologické vyšetrenia

Cytopénie, hlavne neutropénia a trombocytopénia, sa opakovanne pozorovali vo všetkých klinických skúšaníach pri CML, so sklonom k častejšiemu výskytu pri vysokých dávkach ≥ 750 mg (klinická štúdia fázy I). Výskyt cytopénií však jednoznačne závisel aj od fázy ochorenia, pričom 3. Alebo 4. Stupeň neutropénií ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) a trombocytopénií (počet trombocytov $< 50 \times 10^9/l$) sa vyskytoval 4- až 6-krát častejšie v blastической 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, 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 niekoľkých 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. U žiadneho pacienta sa nevyvinula trombocytopénia 4. Stupňa. Pokles počtu leukocytov (WBC) a neutrofilov sa vyskytoval najmä počas prvých 6 týždňov liečby, neskôr boli hodnoty pomerne stále.

Biochemické vyšetrenia

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

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

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Reaktivácia hepatitídy B

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie 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 má byť pacient pod dohľadom a má sa mu podať primeraná symptomatická liečba. Tieto prípady sa podľa hlásení spravidla skončili „zlepšením“ alebo „zotavením“. Pri iných rozmedziach dávok boli hlásené nasledujúce udalosti:

Dospelí

1 200 mg až 1 600 mg (trvanie sa rôznilo od 1 do 10 dní): Nauzea, vracanie, hnačka, exantém, erytém, edém, opuch, únava, svalové kŕče, trombocytopénia, pancytopenia, bolesť brucha, bolesť hlavy, znížená chuť do jedla.

1 800 mg až 3 200 mg (až 3 200 mg denne počas 6 dní): Slabosť, myalgia, zvýšená kreatínfosfokináza, zvýšený bilirubín, bolesť žalúdka a čriev.

6 400 mg (jednorazová dávka): V literatúre zaznamenaný jeden prípad jedného pacienta, u ktorého sa vyskytla nauzea, vracanie, bolesť brucha, pyrexia, opuch tváre, znížený počet neutrofilov, zvýšené aminotransferázy.

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

Pediatrická populácia

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory BCR-ABL tyrozínkinázy, ATC kód: L01EA01

Mechanizmus účinku

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

Farmakodynamické účinky

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

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

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

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

Klinické skúšania pri chronickej myelocytovej leukémii

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

Veľká, medzinárodná, otvorená, nekontrolovaná klinická štúdia fázy II sa vykonala s pacientmi s pozitívnym chromozómom Philadelphia (Ph+) v blastickéj fáze ochorenia. Okrem toho sa liečili deti v dvoch klinických štúdiách fázy I (u pacientov s CML alebo Ph+ akútnou leukémiou) a v jednej klinickej štúdii fázy II.

V klinickej štúdii bolo 38 % pacientov vo veku ≥ 60 rokov a 12 % pacientov vo veku ≥ 70 rokov.

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 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) (Tabuľka 2). Podiel odpovede bol tiež vyšší u pacientov liečených dávkou 600 mg (33 %) v porovnaní s pacientmi liečenými dávkou 400 mg (16 %, $p=0,0220$). Súčasný odhadovaný medián prežívania predtým neliečených pacientov bol 7,7 mesiacov, predtým liečených pacientov 4,7 mesiacov.

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

Tabuľka 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 Kompletná hematologická odpoveď (CHR)	31 % (25,2-36,8) 8 %
Žiadny dôkaz leukémie (NEL)	5 %
Návrat do chronickej fázy (RTC)	18 %
Veľká cytogenetická odpoveď ² Kompletná (Potvrdená ³) [95% CI]	15 % (11,2-20,4) 7%
Čiastočná	(2 %) [0,6-4,4] 8 %
¹ Kritériá hematologickej odpovede (všetky odpovede sa majú potvrdiť po ≥ 4 týždňoch): CHR: v klinickej štúdii 0102 [ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l, trombocyty ≥ 100 x 10 ⁹ /l, žiadne blasty v krvi, blasty v BM < 5 % a žiadne extramedulárne postihnutie] NEL: rovnaké kritériá ako CHR, ale ANC ≥ 1 x 10 ⁹ /l a trombocyty ≥ 20 x 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 ² Kritériá cytogenetickej odpovede: Veľká odpoveď zahŕňa kompletné aj čiastočné odpovede: kompletné (0 % Ph+ metafáz), čiastočné (1-35 %) ³ Kompletná cytogenetická odpoveď potvrdená druhým cytogenetickým vyhodnotením kostnej drene vykonaným najmenej jeden mesiac po začiatočnom vyšetrení kostnej drene	

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

Celkovo 51 pediatrických pacientov s novodiagnostikovanou a neliečenou CML v chronickej fáze bolo zaradených do otvoreného, multicentrického klinického skúšania fázy II s jedným ramenom liečby. Pacientom sa podával imatinib v dávke 340 mg/m²/deň bez prerušení, 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 s imatinibom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s chronickou myelocytovou leukémiou s pozitívnym chromozómom Philadelphia (translokácia bcr-abl) (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

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

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

Tabuľka 3 Režim chemoterapie použitý v kombinácii s imatinibom

Klinická štúdia 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
Klinická štúdia AAU02	
Indukčná liečba (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., dni 1-3, 15-16; VCR 2 mg celková dávka i.v., dni 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dni 1, 8; prednizón 60 mg/m ² perorálne, dni 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² perorálne, dni 1-28; MTX 15 mg intratekálne, dni 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekálne, dni 1, 8, 15, 22; metylprednizolón 40 mg intratekálne, dni 1, 8, 15, 22
Konsolidácia (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1,000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h), dni 1-4; mitoxantrón 10 mg/m ² i.v. dni 3-5; MTX 15 mg intratekálne, deň 1; metylprednizolón 40 mg intratekálne, deň 1
Klinická štúdia 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; daunorubicin 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., dni 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
Klinická štúdia 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; prednizón 60 mg/m ² /deň perorálne
Konsolidačná liečba	Striedavý cyklus chemoterapie: chemoterapia vysokou dávkou 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; prednizón 60 mg/m ² perorálne, dni 1-5
Klinická štúdia 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; prednizón 00 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 štúdií 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 štúdií 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 > 1 500 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 > 1 500 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 (2 500 IU/m ² , i.m.): deň 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 5-14 alebo pokiaľ ANC > 1 500 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 > 1 500 po nadire ARA-C (3 g/m ² , q12h, i.v.): dni 43, 44 L-ASP (6 000 IU/m ² , i.m.): deň 44
Reindukčný blok 2 (3 týždne)	VCR (1,5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 8 a 15 DAUN (45 mg/m ² /deň bolus, i.v.): dni 1 a 2 CPM (250 mg/m ² /dávka q12h x 4 dávok, i.v.): dni 3 a 4 PEG-ASP (2 500 IU/m ² , i.m.): deň 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 5-14 alebo pokiaľ ANC > 1 500 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 > 1 500 po nadire ARA-C (3 g/m ² , q12h, i.v.): dni 43, 44 L-ASP (6000 IU/m ² , i.m.): dni 44
Udržiavacia liečba (8-týždňové cykly) Cyklus 1-4	MTX (5 g/m ² počas 24 h, i.v.): deň 1 Leukovorín (75 mg/m ² v 36 h, i.v.; 15 mg/m ² i.v. alebo p.o. q6h x 6 dávok)iii: dni 2 a 3 Trojitá i.t. liečba (upravená podľa veku): dni 1, 29 VCR (1,5 mg/m ² , i.v.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² /deň p.o.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /deň, p.o.): dni 8-28 Metotrexát (20 mg/m ² /týždeň, p.o.): dni 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , i.v.): dni 29-33 CPM (300 mg/m ² , i.v.): dni 29-33 MESNA i.v. dni 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dni 34-43

Udržiavacia liečba (8-týždňové cykly) Cyklus 5	Kraniálne ožarovanie (iba blok 5) 12 Gy v 8 frakciách pre všetkých pacientov, ktorí sú počas diagnózy CNS1 a CNS2 18 Gy v 10 frakciách pre pacientov, ktorí sú počas diagnózy CNS3 VCR (1.5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /deň, p.o.): dni 11-56 (6-MP vysadiť počas 6-10 dňa kraniálneho ožarovania, a to na 1. deň v 5. cykle. 6-MP opäť nasadiť 1. deň po ukončení kraniálneho ožarovania.) Metotrexát (20 mg/m ² /týždeň, p.o.): dni 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Udržiavacia liečba (8-týždňové cykly) Cyklus 6-12	VCR (1.5 mg/m ² /deň, i.v.): dni 1, 29 DEX (6 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /deň, p.o.): dni 1-56 Metotrexát (20 mg/m ² /týždeň, p.o.): dni 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

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

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

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

Klinické štúdie 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 predĺženie prežívania. V jednom otvorenom, multicentrickom klinickom skúšaní fázy II (štúdia B2225) sa testoval imatinib u rôznych populácií pacientov s ochoreniami ohrozujúcimi život, ktoré súvisia proteintyrozínkinázami Abl, Kit alebo PDGFR. Do tohto klinického skúšania bolo zaradených 7 pacientov s MDS/MPD, ktorí dostávali 400 mg imatinibu denne. U troch pacientov sa dosiahla kompletná hematologická odpoveď (CHR) a jeden pacient mal čiastočnú hematologickú odpoveď (PHR). V čase pôvodnej analýzy sa u troch zo štyroch pacientov so zistenými preskupeniami génu PDGFR vyvinula hematologická odpoveď (2 CHR a 1 PHR). Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 20 do 72 rokov.

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

Okrem toho sú v 13 publikáciách správy o ďalších 24 pacientoch s MDS/MPD. Dvadsaťjeden pacientov dostávalo 400 mg imatinibu denne, zatiaľ čo ďalší 3 pacienti dostávali nižšie dávky. U jedenástich pacientov sa zistili preskupenia génu PDGFR, z toho 9 dosiahlo CHR a 1 PHR. Vek týchto pacientov bol v rozmedzí od 2 do 79 rokov. Nedávno publikovaná aktualizovaná informácia o 6 z týchto 11 pacientov ukázala, že všetci títo pacienti zostali v cytogenetickej remisii (rozmedzie 32-38 mesiacov). Tá istá publikácia priniesla údaje o dlhodobom následnom sledovaní 12 pacientov s MDS/MPD s preskupeniami génu PDGFR (5 pacientov zo štúdie B2225). Medián podávania imatinibu týmto pacientom bol 47 mesiacov (rozmedzie 24 dní – 60 mesiacov). U 6 z týchto pacientov následné sledovanie trvá už viac ako 4 roky. Jedenásť pacientov dosiahlo rýchlu CHR; u desiatich došlo k úplnému vymiznutiu cytogenetických abnormalít a poklesu alebo zmiznutiu fúzných 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 štúdie HES/CEL

V jednom otvorenom, multicentrickom klinickom skúšaní fázy II (štúdia B2225) sa testoval imatinib u rôznych populácií pacientov s ochoreniami ohrozujúcimi život, ktoré súvisia s proteínytyrozínkinázami Abl, Kit alebo PDGFR. V tomto klinickom skúšaní sa 14 pacientom s HES/CEL podávalo 100 mg až 1 000 mg imatinibu denne. Ďalších 162 pacientov s HES/CEL, o ktorých boli správy v 35 publikovaných hláseniach o prípadoch a skupinách prípadov, dostávalo imatinib v dávkach od 75 mg do 800 mg denne. Cytogenetické abnormality sa vyhodnotili u 117 z celkovej populácie 176 pacientov. U 61 z týchto 117 pacientov sa zistila fúzna kináza FIP1L1-PDGFR α . U ďalších štyroch pacientov s HES v iných 3 publikovaných správach sa zistila pozitivita FIP1L1- PDGFR α . Všetkých 65 pacientov s pozitivitou fúznej kinázy FIP1L1-PDGFR α dosiahlo CHR, ktorá sa zachovala mesiace (rozmedzie od 1+ do 44+ mesiacov prehodené 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 neexistujú 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 štúdie 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 v dávke 800 mg denne. Vek pacientov s DFSP bol v rozmedzí od 23 do 75 rokov; DFSP bol metastazujúci, lokálne rekurentný po pôvodnej resekcii a v čase zaradenia do klinického skúšania sa nepovažoval za vhodný pre ďalšiu resekciu. Primárny dôkaz účinnosti bol založený na podiele objektívnych odpovedí. Z 12 zaradených pacientov sa u 9 dosiahla odpoveď na liečbu, u jedného kompletná a u 8 čiastočná. U 3 pacientov s čiastočnou odpoveďou sa ochorenie následne odstránilo chirurgickým zákrokom. Medián trvania liečby v klinickom skúšaní B2225 bol 6,2 mesiacov, maximálne trvanie 24,3 mesiacov. Správy o ďalších 6 pacientoch s DFSP liečených imatinibom, ktorých vek bol v rozmedzí od 18 mesiacov do 49 rokov,

boli v 5 publikovaných hláseniach o prípadoch. Dospelí pacienti, o ktorých boli správy v publikovanej literatúre, dostávali buď 400 mg (4 prípady), alebo 800 mg (1 prípad) imatinibu denne. Odpoveď na liečbu sa dosiahla u 5 pacientov, u 3 kompletná a u 2 čiastočná. Medián trvania liečby v publikovanej literatúre bol v rozmedzí 4 týždne a viac ako 20 mesiacov. Translokácia t(17;22)[(q22;q13)] alebo jej génový produkt bola prítomná u takmer všetkých pacientov s odpoveďou na liečbu imatinibom.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika imatinibu

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

Absorpcia

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

Distribúcia

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

Biotransformácia

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

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

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

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

Eliminácia

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

Farmakokinetika v plazme

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

Farmakokinetika u osobitných skupín pacientov

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

Farmakokinetika v pediatrickej populácii

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

Podľa združenej populačnej farmakokinetickej analýzy u pediatrických pacientov s hematologickými poruchami (CML, Ph+ALL alebo iné hematologické poruchy liečené imatinibom) sa klírens imatinibu zvyšuje s narastajúcou plochou povrchu tela (BSA). Po korekcii vplyvu plochy povrchu tela nemali ostatné demografické údaje ako vek, telesná hmotnosť a index telesnej hmotnosti klinicky významný účinok na expozíciu imatinibu. Analýza potvrdila, že expozícia imatinibu u pediatrických pacientov dostávajúcich dávku 260 mg/m² raz denne (neprekračujú dávku 400 mg raz denne) alebo 340 mg/m² raz denne (neprekračujú 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 nevylučujú vo významnom rozsahu obličkami. U pacientov s ľahkým a stredne ťažkým zhoršením funkcie obličiek sa plazmatická expozícia zdá byť vyššia ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek. Zvýšenie je približne 1,5- až 2-násobné, čo zodpovedá 1,5-násobnému 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 osobami 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. Prejav závažnej toxicity sa pozorovali v pečeni psov, ktoré dostávali imatinib počas 2 týždňov, a u ktorých došlo k zvýšeniu pečenečných enzýmov, hepatocelulárnej nekróze, nekróze žľazových ciest a hyperplázii žľazových ciest.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Liečivo imatinib predstavuje pre organizmy žijúce v sedimentoch environmentálne riziko.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

mikrokryštalická celulóza
kopovidón
krospovidón
stearylumarát sodný
koloidný oxid kremičitý hydrofóbny
koloidný oxid kremičitý bezvodý

Obal tablety

polyvinylalkohol čiastočne hydrolyzovaný
mastenec
žltý oxid železitý (E172)
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
lecitín (sója) (E322)
xantanová guma (E415)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Imatinib Actavis 100 mg filmom obalené tablety
2 roky

Imatinib Actavis 400 mg filmom obalené tablety
21 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Alu/PVC/Aclar blister. Jeden blister obsahuje 10 tabliet.

Imatinib Actavis 100 mg filmom obalené tablety
Balenie obsahuje 10, 20, 30, 60, 90, 120 alebo 180 filmom obalených tabliet.

Imatinib Actavis 400 mg filmom obalené tablety
Balenie obsahuje 10, 30, 60 alebo 90 filmom obalených tabliet.

Na trhu 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

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Island

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Imatinib Actavis 100 mg filmom obalené tablety
EU/1/13/825/008
EU/1/13/825/009
EU/1/13/825/010
EU/1/13/825/011
EU/1/13/825/012
EU/1/13/825/013
EU/1/13/825/014

Imatinib Actavis 400 mg filmom obalené tablety
EU/1/13/825/015
EU/1/13/825/016
EU/1/13/825/017
EU/1/13/825/018

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 17. Apríl 2013

Dátum posledného predĺženia registrácie: 8. január 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE 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 ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.

11th Ion Mihalache Ave, The 1st district

RO-011171 Bucharest

Rumunsko

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 (Periodic safety update reports, PSUR)**

V čase vydania rozhodnutia o registrácii sa nevyžaduje pre tento liek predloženie PSUR. Držiteľ rozhodnutia o registrácii však predloží PSUR tohto lieku, ak sa tento liek nachádza v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) uvedenom v ods. 7 článku 107c smernice 2011/83/ES a uverejnenom na európskom internetovom portál pre lieky.

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Neaplikovateľné.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Imatinib Actavis 50 mg tvrdé kapsuly
imatinib

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 50 mg imatinibu (ako mesilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

30 tvrdých kapsúl
90 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Užívajte iba podľa pokynov lekára.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/13/825/001 30 kapsúl
EU/1/13/825/002 90 kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Imatinib Actavis 50 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 A STRIPOCH BLISTRE
--

1. NÁZOV LIEKU

Imatinib Actavis 50 mg kapsuly
imatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

[Actavis logo]

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Imatinib Actavis 100 mg tvrdé kapsuly
imatinib

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 100 mg imatinibu (ako mesilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

24 tvrdých kapsúl
48 tvrdých kapsúl
60 tvrdých kapsúl
96 tvrdých kapsúl
120 tvrdých kapsúl
180 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Užívajte iba podľa pokynov lekára.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/13/825/003 24 kapsúl
EU/1/13/825/004 48 kapsúl
EU/1/13/825/019 60 kapsúl
EU/1/13/825/005 96 kapsúl
EU/1/13/825/006 120 kapsúl
EU/1/13/825/007 180 kapsúl

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Imatinib Actavis 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH
BLISTRE**

1. NÁZOV LIEKU

Imatinib Actavis 100 mg kapsuly
imatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Actavis logo]

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Imatinib Actavis 400 mg tvrdé kapsuly
imatinib

2. LIEČIVO

Každá tvrdá kapsula obsahuje 400 mg imatinibu (ako mesilát).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

10 tvrdých kapsúl
30 tvrdých kapsúl
60 tvrdých kapsúl
90 tvrdých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

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

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Užívajte iba podľa pokynov lekára.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Imatinib Actavis 400 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PG {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH
BLISTRE**

1. NÁZOV LIEKU

Imatinib Actavis 400 mg kapsuly
imatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

[Actavis logo]

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Imatinib Actavis 100 mg filmom obalené tablety
imatinib

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje lecitín (sóju) (E322)
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet
20 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet
120 filmom obalených tabliet
180 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Užívajte iba podľa pokynov lekára.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/13/825/008 10 tablet
EU/1/13/825/009 20 tablet
EU/1/13/825/010 30 tablet
EU/1/13/825/011 60 tablet
EU/1/13/825/012 90 tablet
EU/1/13/825/013 120 tablet
EU/1/13/825/014 180 tablet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

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

Imatinib Actavis 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC {číslo}

SN {číslo}

NN {číslo}

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH BLISTRE
--

1. NÁZOV LIEKU

Imatinib Actavis 100 mg tablety
imatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

[Actavis logo]

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA****1. NÁZOV LIEKU**

Imatinib Actavis 400 mg filmom obalené tablety
imatinib

2. LIEČIVO

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

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje lecitín (sója) (E322)
Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

10 filmom obalených tabliet
30 filmom obalených tabliet
60 filmom obalených tabliet
90 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Užívajte iba podľa pokynov lekára.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C.
Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Actavis Group PTC ehf.
220 Hafnarfjörður
Island

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/13/825/015 10 tabliet
EU/1/13/825/016 30 tabliet
EU/1/13/825/017 60 tabliet
EU/1/13/825/018 90 tabliet

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Imatinib Actavis 400 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

<Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.>

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH A STRIPOCH BLISTRE
--

1. NÁZOV LIEKU

Imatinib Actavis 400 mg tablety
imatinib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII
--

[Actavis logo]

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Imatinib Actavis 50 mg tvrdé kapsuly imatinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať 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 alebo lekárnika.
- 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 alebo lekárnika. 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 Actavis a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Imatinib Actavis
3. Ako používať Imatinib Actavis
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Imatinib Actavis
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Imatinib Actavis a na čo sa používa

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

Imatinibom Actavis sa lieči:

- **Chronická myelocytová leukémia (CML).** Leukémia je rakovina bielych krviniek. Tieto biele krvinky obvykle pomáhajú telu bojovať proti infekcii. Chronická myelocytová leukémia je druhom leukémie, pri ktorej niektoré nezvyčajné biele krvinky (nazývané myeloidné bunky) sa začnú nekontrolovane množiť.

U dospelých pacientov sa Imatinib Actavis používa na liečbu neskorého štádia tohto ochorenia (blastická kríza). U detí a dospievajúcich sa Imatinib Actavis môže používať na liečbu rozdielnych štádií tohto ochorenia (chronická, akcelerovaná fáza a blastická kríza).

- **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 nezvyčajné biele krvinky (označované ako lymfoblasty) sa začnú nekontrolovane množiť. Imatinib Actavis bráni množeniu týchto buniek.

Imatinibom Actavis sa tiež liečia u dospelých:

- **Myelodysplastické/myeloproliferatívne ochorenia (MDS/MPD).** Je to skupina ochorení krvi, pri ktorých sa niektoré krvinky začnú nekontrolovane množiť. Imatinib Actavis bráni množeniu týchto krviniek pri určitom podtype týchto ochorení.
- **Hypereozinofilný syndróm (HES) a/alebo chronická eozinofilová leukémia (CEL).** Sú to ochorenia krvi, pri ktorých sa niektoré krvinky (nazývané eozinofily) začnú nekontrolovane

- množiť. Imatinib Actavis bráni množeniu týchto krviniek pri určitom podtype týchto ochorení.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP je rakovina tkaniva pod kožou, v ktorom sa niektoré bunky začnú nekontrolovane množiť. Imatinib Actavis bráni množeniu týchto buniek.

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

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Imatinib Actavis

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

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

Neužívajte Imatinib Actavis

- 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 Actavis.**

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

Upozornenia a opatrenia

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

- ak máte alebo ste niekedy mali ťažkosti s pečeňou, obličkami alebo srdcom.
- ak užívate liek levotyroxín, pretože vám odstránili štítnu žľazu.
- ak ste niekedy mali alebo v súčasnosti by ste mohli mať infekciu zapríčinenú vírusom hepatitídy B. Dôvodom je, že Imatinib Actavis 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 pri užívaní Imatinibu Actavis vyskytnú modriny, krvácanie, horúčka, únava a zmätenosť, kontaktujte svojho lekára. Môžu to byť prejavy poškodenia krvných ciev známe ako trombotická mikroangiopatia (TMA).

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

Počas užívania Imatinibu Actavis môžete byť citlivejší na slnko. Je dôležité pokryť časti pokožky vystavené slnku a používať opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom pred slnečným žiarením (SPF, sun protection factor). Tieto bezpečnostné opatrenia sa vzťahujú aj na deti.

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

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

Deti a dospievajúci

Imatinibom Actavis sa tiež lieči CML u detí. Nie sú žiadne skúsenosti s použitím u detí s CML mladších ako 2 roky. Skúsenosti s použitím u detí s Ph-pozitívnou ALL sú obmedzené a skúsenosti s použitím u detí s MDS/MPD, DFSP a HES/CEL sú veľmi obmedzené.

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

Iné lieky a Imatinib Actavis

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

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

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Imatinib Actavis 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 Actavis počas tehotenstva.
- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú počas liečby a najmenej 15 dní po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu.
- Počas liečby a najmenej 15 dní po ukončení liečby Imatinibom Actavis nedojčíte, pretože to môže poškodiť vaše dieťa.
- Pacientom, ktorých znepokojuje ich plodnosť počas užívania Imatinibu Actavis, sa odporúča, aby sa poradili so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Imatinib Actavis obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tvrdej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Imatinib Actavis

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

Vždy však užívajte tento liek presne tak, ako je uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa alebo ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Je dôležité, aby ste to robili tak dlho, ako vám to lekár alebo lekárnik povie. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Neprestaňte užívať Imatinib Actavis, kým vám to neodporučí váš lekár. Ak tento liek už nemôžete užívať tak, ako vám to predpísal lekár, alebo máte pociť, že ho už nepotrebujete, ihneď sa kontaktujte so svojím lekárom.

Koľko Imatinibu Actavis užiť

Použitie u dospelých

Lekár vám presne povie, koľko kapsúl Imatinibu Actavis máte užiť.

- **Pri liečbe CML:**

Zvyčajná začiatková dávka je 600 mg a užíva sa 12 kapsúl **raz** denne.

Váš lekár vám môže predpísať vyššiu alebo nižšiu dávku v závislosti od vašej odpovede na liečbu. Ak je vaša denná dávka 800 mg (16 kapsúl), užívajte 8 kapsúl ráno a 8 kapsúl večer.

- **Pri liečbe Ph-pozitívnej ALL:**

Začiatková dávka je 600 mg a užíva sa 12 kapsúl **raz** denne.

- **Pri liečbe MDS/MPD:**

Začiatková dávka je 400 mg a užíva sa 8 kapsúl **raz** denne.

- **Pri liečbe HES/CEL:**

Začiatková dávka je 100 mg, užívajú sa 2 kapsuly **raz** denne. Váš lekár môže rozhodnúť o zvýšení dávky na 400 mg, ktoré sa užívajú ako 8 kapsúl **raz** denne v závislosti od vašej odpovede na liečbu.

- **Pri liečbe DFSP:**

Dávka je 800 mg denne (16 kapsúl), ktoré sa užívajú ako 8 kapsúl ráno a 8 kapsúl večer.

Použitie u detí a dospelých

Lekár vám povie, koľko kapsúl Imatinibu Actavis máte podať vášmu dieťaťu. Množstvo podávaného Imatinibu Actavis závisí od ochorenia vášho dieťaťa, jeho telesnej hmotnosti a výšky.

Celková denná dávka u detí nesmie prekročiť 800 mg pri CML a 600 mg pri Ph-pozitívnej ALL. Liek možno podávať vášmu dieťaťu denne buď v jednej dávke, alebo dennú dávku možno rozdeliť na dve podania (polovica ráno a polovica večer).

Kedy a ako užívať Imatinib Actavis

- **Imatinib Actavis užívajte s jedlom.** Pomôže vás to ochrániť pred žalúdočnými ťažkosťami počas užívania Imatinibu Actavis.

- **Kapsuly prehltajte celé a zapíjajte ich veľkým pohárom vody.** Kapsuly neotvárajte a nedrvtte, pokiaľ nemáte ťažkosti s ich prehĺtaním (napr. u detí).

- Ak kapsuly nemôžete prehltáť, môžete ich otvoriť a nasypať prášok do pohára obvyčajnej vody alebo jablkovej šťavy.

- Ak ste tehotná alebo môžete otehotnieť a pokúšate sa otvárať kapsuly, postupujte pri tom opatrne, aby obsah kapsúl neprišiel do styku s vašou kožou alebo očami a aby ste ho nevdýchli. Ihneď po otvorení kapsúl si umyte ruky.

Ako dlho užívať Imatinib Actavis

Pokračujte v užívaní Imatinibu Actavis každý deň tak dlho, ako vám to povie váš lekár.

Ak užijete viac Imatinibu Actavis, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Imatinib Actavis

- Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, keď si spomeniete. Ak je ale už takmer čas na ďalšiu dávku, vynechajte dávku, na ktorú ste zabudli.

- Potom pokračujte vo svojom normálnom rozvrhu užívania.

- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

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

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa 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 o tom povedzte svojmu lekárovi:

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

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

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí) **alebo zriedkavé** (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí):

- Bolesť na hrudi, nepravidelný srdcový rytmus (prejavy problémov so srdcom).
- Kašeľ, ťažkosti s dýchaním alebo bolestivé dýchanie (prejavy problémov s pľúcami).
- Pocit točenia hlavy, závraty alebo mdloby (prejavy nízkeho tlaku krvi).
- Nutkanie na vracanie (nauzea) so stratou chuti do jedla, 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 (nauzea) 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, ako je krvácanie alebo opuch v lebke/mozgu).
- Bledosť kože, pocit únavy a dýchavičnosť a tmavý moč (prejavy nízkeho počtu červených krviniek).
- Bolesť očí alebo zhoršenie zraku, krvácanie v očiach.
- Bolesť bedrových kĺbov alebo ťažkosti pri chôdzi.
- Necitlivé alebo studené prsty na nohách a rukách (prejavy Raynaudovho syndrómu).
- Náhlý opuch a sčervenenie kože (prejavy infekcie kože nazývanej celulitída).
- Nadoslýchavosť.
- Svalová slabosť a svalové kŕče s poruchou srdcového rytmu (prejavy zmien množstva draslíka v krvi).
- Podliatiny.
- Bolesť žalúdka s nutkaním na vracanie (nauzea).
- Svalové kŕče s horúčkou, červenohnedý moč, svalová bolesť alebo slabosť (prejavy 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 nezvyčajnými výsledkami laboratórnych testov (napr. vysoká hladina draslíka, kyseliny močovej a vápnika a nízka hladina fosforu v krvi).
- Krvné zrazeniny v malých krvných cievach (trombotická mikroangiopatia).

Neznáme (z dostupných údajov sa častosť 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 tvorby moču a pocit smädu, atď. (príznaky alergickej reakcie spojenej s liečbou).

- Chronické zlyhávajúce obličiek.
- Rekurencia (opätovný výskyt, reaktivácia - opätovná aktivácia) infekcie zapríčinennej vírusom hepatitídy B, keď ste mali hepatitídu B v minulosti (infekciu pečene).

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

K ďalším vedľajším účinkom môžu patriť:

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

- Bolesť hlavy alebo pocit únavy.
- Nutkanie na vracanie (nauzea), vracanie, hnačka alebo tráviace ťažkosti.
- Kožné vyrážky.
- Svalové kŕče alebo bolesť kĺbov, svalov alebo kostí, počas liečby imatinibom alebo po ukončení užívania imatinibu.
- Opuchy, napr. okolo členkov alebo opuchnuté oči.
- Zvýšenie telesnej hmotnosti.

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

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

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

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

Neznáme (z dostupných údajov sa častosť nedá odhadnúť):

- Sčervenenie a/alebo opuch dlaní a chodidiel, ktoré môže sprevádzať mravčenie a pálčivá bolesť.
- Bolesťivé a/alebo pľuzgierovité rany na koži.
- Spomalenie rastu u detí a dospievajúcich.

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

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo 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 Actavis

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

Nelikvidujte žiadne 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 Actavis obsahuje

- Liečivo je imatinib (ako mesilát). Každá kapsula obsahuje 50 mg imatinibu (ako mesilát).
- Ďalšie zložky sú: Obsah kapsuly: mikrokryštalická celulóza, kopovidón, krospovidón, stearylumarát sodný, oxid kremičitý (koloidný hydrofóbny a koloidný bezvodý). Telo kapsuly: hypromelóza, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172). Farbivo na potlač: šelak, čierny oxid železitý (E172), propylénglykol, roztok amoniaku, hydroxid draselný.

Ako vyzerá Imatinib Actavis a obsah balenia

Tvrdá kapsula so svetložltým vrchnákom a svetložltým telom kapsuly s označením 50 mg čiernym atramentom.

Kapsula obsahuje svetložltý prášok.

Veľkosti balenia:

Kapsuly sa dodávajú v baleniach s hliníkovými blistrami, ktoré obsahujú 30 alebo 90 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

220 Hafnarfjörður

Island

Výrobca

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Rumunsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics

Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД

Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.

Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Imatinib Actavis 100 mg tvrdé kapsuly imatinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať 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 alebo lekárnika.
- 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 alebo lekárnika. 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 Actavis a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Imatinib Actavis
3. Ako používať Imatinib Actavis
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Imatinib Actavis
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Imatinib Actavis a na čo sa používa

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

Imatinibom Actavis sa lieči:

- **Chronická myelocytová leukémia (CML).** Leukémia je rakovina bielych krviniek. Tieto biele krvinky obvykle pomáhajú telu bojovať proti infekcii. Chronická myelocytová leukémia je druhom leukémie, pri ktorej niektoré nezvyčajné biele krvinky (nazývané myeloidné bunky) sa začnú nekontrolovane množiť.

U dospelých pacientov sa Imatinib Actavis používa na liečbu neskorého štádia tohto ochorenia (blastická kríza). U detí a dospievajúcich sa Imatinib Actavis môže používať na liečbu rozdielnych štádií tohto ochorenia (chronická, akcelerovaná fáza a blastická kríza).

- **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 nezvyčajné biele krvinky (označované ako lymfoblasty) sa začnú nekontrolovane množiť. Imatinib Actavis bráni množeniu týchto buniek.

Imatinibom Actavis sa tiež liečia u dospelých:

- **Myelodysplastické/myeloproliferatívne ochorenia (MDS/MPD).** Je to skupina ochorení krvi, pri ktorých sa niektoré krvinky začnú nekontrolovane množiť. Imatinib Actavis bráni množeniu týchto krviniek pri určitom podtype týchto ochorení.
- **Hypereozinofilný syndróm (HES) a/alebo chronická eozinofilová leukémia (CEL).** Sú to ochorenia krvi, pri ktorých sa niektoré krvinky (nazývané eozinofily) začnú nekontrolovane

- množiť. Imatinib Actavis bráni množeniu týchto krviniek pri určitom podtype týchto ochorení.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP je rakovina tkaniva pod kožou, v ktorom sa niektoré bunky začnú nekontrolovane množiť. Imatinib Actavis bráni množeniu týchto buniek.

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

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Imatinib Actavis

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

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

Neužívajte Imatinib Actavis

- 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 Actavis.**

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

Upozornenia a opatrenia

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

- ak máte alebo ste niekedy mali ťažkosti s pečeňou, obličkami alebo srdcom.
- ak užívate liek levotyroxín, pretože vám odstránili štítnu žľazu.
- ak ste niekedy mali alebo v súčasnosti by ste mohli mať infekciu zapríčinenú vírusom hepatitídy B. Dôvodom je, že Imatinib Actavis 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 pri užívaní Imatinibu Actavis vyskytnú modriny, krvácanie, horúčka, únava a zmätenosť, kontaktujte svojho lekára. Môžu to byť prejavy poškodenia krvných ciev známe ako trombotická mikroangiopatia (TMA).

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

Počas užívania Imatinibu Actavis môžete byť citlivejší na slnko. Je dôležité pokryť časti pokožky vystavené slnku a používať opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom pred slnečným žiarením (SPF, sun protection factor). Tieto bezpečnostné opatrenia sa vzťahujú aj na deti.

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

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

Deti a dospievajúci

Imatinibom Actavis sa tiež lieči CML u detí. Nie sú žiadne skúsenosti s použitím u detí s CML mladších ako 2 roky. Skúsenosti s použitím u detí s Ph-pozitívnou ALL sú obmedzené a skúsenosti s použitím u detí s MDS/MPD, DFSP a HES/CEL sú veľmi obmedzené.

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

Iné lieky a Imatinib Actavis

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

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

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Imatinib Actavis 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 Actavis počas tehotenstva.
- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú počas liečby a najmenej 15 dní po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu.
- Počas liečby a najmenej 15 dní po ukončení liečby Imatinibom Actavis nedojčíte, pretože to môže poškodiť vaše dieťa.
- Pacientom, ktorých znepokojuje ich plodnosť počas užívania Imatinibu Actavis, sa odporúča, aby sa poradili so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Imatinib Actavis obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tvrdej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Imatinib Actavis

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

Vždy však užívajte tento liek presne tak, ako je uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa alebo ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Je dôležité, aby ste to robili tak dlho, ako vám to lekár alebo lekárnik povie. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Neprestaňte užívať Imatinib Actavis, kým vám to neodporučí váš lekár. Ak tento liek už nemôžete užívať tak, ako vám to predpísal lekár, alebo máte pociť, že ho už nepotrebujete, ihneď sa kontaktujte so svojím lekárom.

Koľko Imatinibu Actavis užiť

Použitie u dospelých

Lekár vám presne povie, koľko kapsúl Imatinibu Actavis máte užiť.

- **Pri liečbe CML:**

Zvyčajná začiatková dávka je 600 mg a užíva sa 6 kapsúl **raz** denne.

Váš lekár vám môže predpísať vyššiu alebo nižšiu dávku v závislosti od vašej odpovede na liečbu. Ak je vaša denná dávka 800 mg (8 kapsúl), užívajte 4 kapsuly ráno a 4 kapsuly večer.

- **Pri liečbe Ph-pozitívnej ALL:**

Začiatková dávka je 600 mg a užíva sa 6 kapsúl **raz** denne.

- **Pri liečbe MDS/MPD:**

Začiatková dávka je 400 mg a užívajú sa 4 kapsuly **raz** denne.

- **Pri liečbe HES/CEL:**

Začiatková dávka je 100 mg, užíva sa jedna kapsula **raz** denne. Váš lekár môže rozhodnúť o zvýšení dávky na 400 mg, ktoré sa užívajú ako 4 kapsuly **raz** denne v závislosti od vašej odpovede na liečbu.

- **Pri liečbe DFSP:**

Dávka je 800 mg denne (8 kapsúl), ktoré sa užívajú ako 4 kapsuly ráno a 4 kapsuly večer.

Použitie u detí a dospievajúcich

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

Kedy a ako užívať Imatinib Actavis

- **Imatinib Actavis užívajte s jedlom.** Pomôže vás to ochrániť pred žalúdočnými ťažkosťami počas užívania Imatinibu Actavis.

- **Kapsuly prehltajte celé a zapíjajte ich veľkým pohárom vody.** Kapsuly neotvárajte a nedrhte, pokiaľ nemáte ťažkosti s ich prehĺtaním (napr. u detí).

- Ak kapsuly nemôžete prehltáť, môžete ich otvoriť a nasypať prášok do pohára obvyčajnej vody alebo jablkovej šťavy.

- Ak ste tehotná alebo môžete otehotnieť a pokúšate sa otvárať kapsuly, postupujte pri tom opatrne, aby obsah kapsúl neprišiel do styku s vašou kožou alebo očami a aby ste ho nevdýchli. Ihneď po otvorení kapsúl si umyte ruky.

Ako dlho užívať Imatinib Actavis

Pokračujte v užívaní Imatinibu Actavis každý deň tak dlho, ako vám to povie váš lekár.

Ak užijete viac Imatinibu Actavis, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Imatinib Actavis

- Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, keď si spomeniete. Ak je ale už takmer čas na ďalšiu dávku, vynechajte dávku, na ktorú ste zabudli.

- Potom pokračujte vo svojom normálnom rozvrhu užívania.

- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

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

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

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí) **alebo zriedkavé** (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí):

- Bolesť na hrudi, nepravidelný srdcový rytmus (prejavy problémov so srdcom).
- Kašeľ, ťažkosti s dýchaním alebo bolestivé dýchanie (prejavy problémov s pľúcami).
- Pocit točenia hlavy, závraty alebo mdloby (prejavy nízkeho tlaku krvi).
- Nutkanie na vracanie (nauzea) so stratou chuti do jedla, 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 (nauzea) 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, ako je krvácanie alebo opuch v lebke/mozgu).
- Bledosť kože, pocit únavy a dýchavičnosť a tmavý moč (prejavy nízkeho počtu červených krviniek).
- Bolesť očí alebo zhoršenie zraku, krvácanie v očiach.
- Bolesť bedrových kĺbov alebo ťažkosti pri chôdzi.
- Necitlivé alebo studené prsty na nohách a rukách (prejavy Raynaudovho syndrómu).
- Náhlý opuch a sčervenenie kože (prejavy infekcie kože nazývanej celulitída).
- Nadoslýchavosť.
- Svalová slabosť a svalové kŕče s poruchou srdcového rytmu (prejavy zmien množstva draslíka v krvi).
- Podliatiny.
- Bolesť žalúdka s nutkaním na vracanie (nauzea).
- Svalové kŕče s horúčkou, červenohnedý moč, svalová bolesť alebo slabosť (prejavy 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 nezvyčajnými výsledkami laboratórnych testov (napr. vysoká hladina draslíka, kyseliny močovej a vápnika a nízka hladina fosforu v krvi).
- Krvné zrazeniny v malých krvných cievach (trombotická mikroangiopatia).

Neznáme (z dostupných údajov sa častosť 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 tvorby moču a pocit smädu, atď. (príznaky alergickej reakcie spojenej s liečbou).

- Chronické zlyhávanie obličiek.
- Rekurencia (opätovný výskyt, reaktivácia - opätovná aktivácia) infekcie zapríčinennej vírusom hepatitídy B, keď ste mali hepatitídu B v minulosti (infekciu pečene).

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

K ďalším vedľajším účinkom môžu patriť:

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

- Bolesť hlavy alebo pocit únavy.
- Nutkanie na vracanie (nauzea), vracanie, hnačka alebo tráviace ťažkosti.
- Kožné vyrážky.
- Svalové kŕče alebo bolesť kĺbov, svalov alebo kostí, kostí počas liečby imatinibom alebo po ukončení užívania imatinibu.
- Opuchy, napr. okolo členkov alebo opuchnuté oči.
- Zvýšenie telesnej hmotnosti.

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

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

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

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

Neznáme (z dostupných údajov sa častosť nedá odhadnúť):

- Sčervenenie a/alebo opuch dlaní a chodidiel, ktoré môže sprevádzať mravčenie a pálčivá bolesť.
- Bolesťivé a/alebo pľuzgierovité rany na koži.
- Spomalenie rastu u detí a dospievajúcich.

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

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo 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 Actavis

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

Nelikvidujte žiadne 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 Actavis obsahuje

- Liečivo je imatinib (ako mesilát). Každá kapsula obsahuje 100 mg imatinibu (ako mesilát).
- Ďalšie zložky sú: Obsah kapsuly: mikrokryštalická celulóza, kopovidón, krospovidón, stearylumarát sodný, oxid kremičitý (koloidný hydrofóbny a koloidný bezvodý). Telo kapsuly: hypromelóza, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172). Farbivo na potlač: šelak, čierny oxid železitý (E172), propylénglykol, roztok amoniaku, hydroxid draselný.

Ako vyzerá Imatinib Actavis a obsah balenia

Tvrdá kapsula so svetlooranžovým vrchnákom a svetlooranžovým telom kapsuly s označením 100 mg čiernym atramentom.

Kapsula obsahuje svetložltý prášok.

Veľkosti balenia:

Kapsuly sa dodávajú v baleniach s hliníkovými blistrami, ktoré obsahujú 24, 48, 60, 96, 120 alebo 180 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegur 76-78

220 Hafnarfjörður

Island

Výrobca

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Rumunsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics

Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД

Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Belgique/Belgien

Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.

Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.

Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Imatinib Actavis 400 mg tvrdé kapsuly imatinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať 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 alebo lekárnika.
- 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 alebo lekárnika. 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 Actavis a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Imatinib Actavis
3. Ako používať Imatinib Actavis
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Imatinib Actavis
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Imatinib Actavis a na čo sa používa

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

Imatinibom Actavis sa lieči:

- **Chronická myelocytová leukémia (CML).** Leukémia je rakovina bielych krviniek. Tieto biele krvinky obvykle pomáhajú telu bojovať proti infekcii. Chronická myelocytová leukémia je druhom leukémie, pri ktorej niektoré nezvyčajné biele krvinky (nazývané myeloidné bunky) sa začnú nekontrolovane množiť.

U dospelých pacientov sa Imatinib Actavis používa na liečbu neskorého štádia tohto ochorenia (blastická kríza). U detí a dospievajúcich sa Imatinib Actavis môže používať na liečbu rozdielnych štádií tohto ochorenia (chronická, akcelerovaná fáza a blastická kríza).

- **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 nezvyčajné biele krvinky (označované ako lymfoblasty) sa začnú nekontrolovane množiť. Imatinib Actavis bráni množeniu týchto buniek.

Imatinibom Actavis sa tiež liečia u dospelých:

- **Myelodysplastické/myeloproliferatívne ochorenia (MDS/MPD).** Je to skupina ochorení krvi, pri ktorých sa niektoré krvinky začnú nekontrolovane množiť. Imatinib Actavis bráni množeniu týchto krviniek pri určitom podtype týchto ochorení.
- **Hypereozinofilný syndróm (HES) a/alebo chronická eozinofilová leukémia (CEL).** Sú to ochorenia krvi, pri ktorých sa niektoré krvinky (nazývané eozinofily) začnú nekontrolovane

- množiť. Imatinib Actavis bráni množeniu týchto krviniek pri určitom podtype týchto ochorení.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP je rakovina tkaniva pod kožou, v ktorom sa niektoré bunky začnú nekontrolovane množiť. Imatinib Actavis bráni množeniu týchto buniek.

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

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Imatinib Actavis

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

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

Neužívajte Imatinib Actavis

- 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 Actavis.**

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

Upozornenia a opatrenia

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

- ak máte alebo ste niekedy mali ťažkosti s pečeňou, obličkami alebo srdcom.
- ak užívate liek levotyroxín, pretože vám odstránili štítnu žľazu.
- ak ste niekedy mali alebo v súčasnosti by ste mohli mať infekciu zapríčinenú vírusom hepatitídy B. Dôvodom je, že Imatinib Actavis 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 pri užívaní Imatinibu Actavis vyskytnú modriny, krvácanie, horúčka, únava a zmätenosť, kontaktujte svojho lekára. Môžu to byť prejavy poškodenia krvných ciev známe ako trombotická mikroangiopatia (TMA).

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

Počas užívania Imatinibu Actavis môžete byť citlivejší na slnko. Je dôležité pokryť časti pokožky vystavené slnku a používať opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom pred slnečným žiarením (SPF, sun protection factor). Tieto bezpečnostné opatrenia sa vzťahujú aj na deti.

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

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

Deti a dospievajúci

Imatinibom Actavis sa tiež lieči CML u detí. Nie sú žiadne skúsenosti s použitím u detí s CML mladších ako 2 roky. Skúsenosti s použitím u detí s Ph-pozitívnou ALL sú obmedzené a skúsenosti s použitím u detí s MDS/MPD, DFSP a HES/CEL sú veľmi obmedzené.

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

Iné lieky a Imatinib Actavis

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

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

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Imatinib Actavis 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 Actavis počas tehotenstva.
- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú počas liečby a najmenej 15 dní po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu.
- Počas liečby a najmenej 15 dní po ukončení liečby Imatinibom Actavis nedojčíte, pretože to môže poškodiť vaše dieťa.
- Pacientom, ktorých znepokojuje ich plodnosť počas užívania Imatinibu Actavis, sa odporúča, aby sa poradili so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Imatinib Actavis obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v tvrdej kapsule, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Imatinib Actavis

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

Vždy však užívajte tento liek presne tak, ako je uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa alebo ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Je dôležité, aby ste to robili tak dlho, ako vám to lekár alebo lekárnik povie. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Neprestaňte užívať Imatinib Actavis, kým vám to neodporučí váš lekár. Ak tento liek už nemôžete užívať tak, ako vám to predpísal lekár, alebo máte pociť, že ho už nepotrebujete, ihneď sa kontaktujte so svojím lekárom.

Koľko Imatinibu Actavis užiť

Použitie u dospelých

Lekár vám presne povie, koľko kapsúl Imatinibu Actavis máte užiť.

- **Pri liečbe CML:**

Zvyčajná začiatková dávka je 600 mg a užíva sa jedna 400 mg kapsula plus dve 100 mg kapsuly **raz** denne.

Váš lekár vám môže predpísať vyššiu alebo nižšiu dávku v závislosti od vašej odpovede na liečbu. Ak je vaša denná dávka 800 mg (2 kapsuly), užívajte jednu kapsulu ráno a druhú kapsulu večer.

- **Pri liečbe Ph-pozitívnej ALL:**

Začiatková dávka je 600 mg a užíva sa jedna 400 mg kapsula plus dve 100 mg kapsuly **raz** denne.

- **Pri liečbe MDS/MPD:**

Začiatková dávka je 400 mg a užíva sa jedna kapsula **raz** denne.

- **Pri liečbe HES/CEL:**

Začiatková dávka je 100 mg, užíva sa jedna 100 mg kapsula **raz** denne. Váš lekár môže rozhodnúť o zvýšení dávky na 400 mg, ktoré sa užívajú ako jedna 400 mg kapsula **raz** denne v závislosti od vašej odpovede na liečbu.

- **Pri liečbe DFSP:**

Dávka je 800 mg denne (2 kapsuly, ktoré sa užívajú ako jedna kapsula ráno a druhá kapsula večer).

Použitie u detí a dospievajúcich

Lekár vám povie, koľko kapsúl Imatinibu Actavis máte podať vášmu dieťaťu. Množstvo podávaného Imatinibu Actavis závisí od ochorenia vášho dieťaťa, jeho telesnej hmotnosti a výšky.

Celková denná dávka u detí nesmie prekročiť 800 mg pri CML a 600 mg pri Ph-pozitívnej ALL. Liek možno podávať vášmu dieťaťu denne buď v jednej dávke, alebo dennú dávku možno rozdeliť na dve podania (polovica ráno a polovica večer).

Kedy a ako užívať Imatinib Actavis

- **Imatinib Actavis užívajte s jedlom.** Pomôže vás to ochrániť pred žalúdočnými ťažkosťami počas užívania Imatinibu Actavis.
- **Kapsuly prehltajte celé a zapíjajte ich veľkým pohárom vody.** Kapsuly neotvárajte a nedrvte, pokiaľ nemáte ťažkosti s ich prehĺtaním (napr. u detí).
- Ak kapsuly nemôžete prehltáť, môžete ich otvoriť a nasypať prášok do pohára obvyčajnej vody alebo jablkovej šťavy.
- Ak ste tehotná alebo môžete otehotnieť a pokúšate sa otvárať kapsuly, postupujte pri tom opatrne, aby obsah kapsúl neprišiel do styku s vašou kožou alebo očami a aby ste ho nevdýchli. Ihneď po otvorení kapsúl si umyte ruky.

Ako dlho užívať Imatinib Actavis

Pokračujte v užívaní Imatinibu Actavis každý deň tak dlho, ako vám to povie váš lekár.

Ak užijete viac Imatinibu Actavis, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Imatinib Actavis

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

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

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

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí) **alebo zriedkavé** (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí):

- Bolesť na hrudi, nepravidelný srdcový rytmus (prejavy problémov so srdcom).
- Kašeľ, ťažkosti s dýchaním alebo bolestivé dýchanie (prejavy problémov s pľúcami).
- Pocit točenia hlavy, závraty alebo mdloby (prejavy nízkeho tlaku krvi).
- Nutkanie na vracanie (nauzea) so stratou chuti do jedla, 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 (nauzea) 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, ako je krvácanie alebo opuch v lebke/mozgu).
- Bledosť kože, pocit únavy a dýchavičnosť a tmavý moč (prejavy nízkeho počtu červených krviniek).
- Bolesť očí alebo zhoršenie zraku, krvácanie v očiach.
- Bolesť bedrových kĺbov alebo ťažkosti pri chodení.
- Necitlivé alebo studené prsty na nohách a rukách (prejavy Raynaudovho syndrómu).
- Náhlý opuch a sčervenenie kože (prejavy infekcie kože nazývanej celulitída).
- Nedošýchavosť.
- Svalová slabosť a svalové kŕče s poruchou srdcového rytmu (prejavy zmien množstva draslíka v krvi).
- Podliatiny.
- Bolesť žalúdka s nutkaním na vracanie (nauzea).
- Svalové kŕče s horúčkou, červenohnedý moč, svalová bolesť alebo slabosť (prejavy 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 nezvyčajnými výsledkami laboratórnych testov (napr. vysoká hladina draslíka, kyseliny močovej a vápnika a nízka hladina fosforu v krvi).
- Krvné zrazeniny v malých krvných cievach (trombotická mikroangiopatia).

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/t'azivým pocitom na hrudi, výrazný pokles tvorby moču a pocit smädu atď. (príznaky alergickej reakcie spojennej s liečbou).
- Chronické zlyhávanie obličiek.
- Rekurencia (opätovný výskyt, reaktivácia - opätovná aktivácia) infekcie zapríčinennej vírusom hepatitídy B, keď ste mali hepatitídu B v minulosti (infekciu pečene).

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

K ďalším vedľajším účinkom môžu patriť:

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

- Bolesť hlavy alebo pocit únavy.
- Nutkanie na vracanie (nauzea), vracanie, hnačka alebo tráviace ťažkosti.
- Kožné vyrážky.
- Svalové kŕče alebo bolesť kĺbov, svalov alebo kostí, počas liečby imatinibom alebo po ukončení užívaní imatinibu.
- Opuchy, napr. okolo členkov alebo opuchnuté oči.
- Zvýšenie telesnej hmotnosti.

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

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

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

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

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

- Sčervenenie a/alebo opuch dlaní a chodidiel, ktoré môže sprevádzať mravčenie a páľčivá bolesť.
- Bolesť a/alebo pľuzgierovité rany na koži.
- Spomalenie rastu u detí a dospelých.

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

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo 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 Actavis

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

Nelikvidujte žiadne 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 Actavis obsahuje

- Liečivo je imatinib (ako mesilát). Každá kapsula obsahuje 400 mg imatinibu (ako mesilát).
- Ďalšie zložky sú:
Obsah kapsuly: mikrokryštalická celulóza, kopovidón, krospividón, stearyl fumarát sodný, oxid kremičitý (koloidný hydrofóbny a koloidný bezvodý).
Telo kapsuly: hypromelóza, oxid titaničitý (E171), žltý oxid železitý (E172), červený oxid železitý (E172), čierny oxid železitý (E172).
Farbivo na potlač: šelaková glazúra 45 %, čierny oxid železitý (E172), propylénglykol, hydroxid amónny 28 %.

Ako vyzerá Imatinib Actavis a obsah balenia

Tvrdá kapsula s oražovým nepriehľadným vrchnákom a telom kapsuly s označením 400 mg čiernym atrymentom.

Kapsula obsahuje svetložltý prášok.

Veľkosti balenia:

Kapsuly sa dodávajú v baleniach v hliníkových blistroch, ktoré obsahujú 10, 30, 60 alebo 90 kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

Výrobca

S.C. Sincan Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Rumunsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

Latvija
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

United Kingdom (Northern Ireland)
Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Imatinib Actavis 100 mg filmom obalené tablety imatinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať 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 alebo lekárnika.
- 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 alebo lekárnika. 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 Actavis a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Imatinib Actavis
3. Ako používať Imatinib Actavis
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Imatinib Actavis
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Imatinib Actavis a na čo sa používa

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

Imatinibom Actavis sa lieči:

- **Chronická myelocytová leukémia (CML).** Leukémia je rakovina bielych krviniek. Tieto biele krvinky obvykle pomáhajú telu bojovať proti infekcii. Chronická myelocytová leukémia je druhom leukémie, pri ktorej niektoré nezvyčajné biele krvinky (nazývané myeloidné bunky) sa začnú nekontrolovane množiť.

U dospelých pacientov sa Imatinib Actavis používa na liečbu neskorého štádia tohto ochorenia (blastická kríza). U detí a dospievajúcich sa Imatinib Actavis môže používať na liečbu rozdielnych štádií tohto ochorenia (chronická, akcelerovaná fáza a blastická kríza).

- **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 nezvyčajné biele krvinky (označované ako lymfoblasty) sa začnú nekontrolovane množiť. Imatinib Actavis bráni množeniu týchto buniek.

Imatinibom Actavis sa tiež liečia u dospelých:

- **Myelodysplastické/myeloproliferatívne ochorenia (MDS/MPD).** Je to skupina ochorení krvi, pri ktorých sa niektoré krvinky začnú nekontrolovane množiť. Imatinib Actavis bráni množeniu týchto krviniek pri určitom podtype týchto ochorení.
- **Hypereozinofilný syndróm (HES) a/alebo chronická eozinofilová leukémia (CEL).** Sú to ochorenia krvi, pri ktorých sa niektoré krvinky (nazývané eozinofily) začnú nekontrolovane

- množiť. Imatinib Actavis bráni množeniu týchto krviniek pri určitom podtype týchto ochorení.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP je rakovina tkaniva pod kožou, v ktorom sa niektoré bunky začnú nekontrolovane množiť. Imatinib Actavis bráni množeniu týchto buniek.

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

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Imatinib Actavis

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

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

Neužívajte Imatinib Actavis

- 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 Actavis.**

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

Upozornenia a opatrenia

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

- ak máte alebo ste niekedy mali ťažkosti s pečeňou, obličkami alebo srdcom.
- ak užívate liek levotyroxín, pretože vám odstránili štítnu žľazu.
- ak ste niekedy mali alebo v súčasnosti by ste mohli mať infekciu zapríčinenú vírusom hepatitídy B. Dôvodom je, že Imatinib Actavis 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 pri užívaní Imatinibu Actavis vyskytnú modriny, krvácanie, horúčka, únava a zmätenosť, kontaktujte svojho lekára. Môžu to byť prejavy poškodenia krvných ciev známe ako trombotická mikroangiopatia (TMA).

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

Počas užívania Imatinibu Actavis môžete byť citlivejší na slnko. Je dôležité pokryť časti pokožky vystavené slnku a používať opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom pred slnečným žiarením (SPF, sun protection factor). Tieto bezpečnostné opatrenia sa vzťahujú aj na deti.

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

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

Deti a dospievajúci

Imatinibom Actavis sa tiež lieči aj CML u detí. Nie sú žiadne skúsenosti s použitím u detí s CML mladších ako 2 roky. Skúsenosti s použitím u detí s Ph-pozitívnou ALL sú obmedzené a skúsenosti s použitím u detí s MDS/MPD, DFSP a HES/CEL sú veľmi obmedzené.

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

Iné lieky a Imatinib Actavis

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

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Imatinib Actavis 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 Actavis počas tehotenstva.
- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú počas liečby a najmenej 15 dní po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu.
- Počas liečby a najmenej 15 dní po ukončení liečby Imatinibom Actavis nedojčíte, pretože to môže poškodiť vaše dieťa.
- Pacientom, ktorých znepokojuje ich plodnosť počas užívania Imatinibu Actavis, sa odporúča, aby sa poradili so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Imatinib Actavis obsahuje lecitín (sójú)

Ak ste alergický na arašidové oriešky alebo sóju, neužívajte tento liek.

Imatinib Actavis obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Imatinib Actavis

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

Vždy však užívajte tento liek presne tak, ako je uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa alebo ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Je dôležité, aby ste to robili tak dlho, ako vám lekár alebo lekárnik povie. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Neprestaňte užívať Imatinib Actavis, 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 kontaktujte so svojím lekárom.

Koľko Imatinibu Actavis užiť

Použitie u dospelých

Lekár vám presne povie, koľko tabliet Imatinibu Actavis máte užiť.

- Pri liečbe CML:

Zvyčajná začiatková dávka je 600 mg a užíva sa 6 tabliet **raz** denne.

Váš lekár vám môže predpísať vyššiu alebo nižšiu dávku v závislosti od vašej odpovede na liečbu. Ak je vaša denná dávka 800 mg (8 tabliet), užívajte 4 tablety ráno a 4 tablety večer.

- Pri liečbe Ph-pozitívnej ALL:

Začiatková dávka je 600 mg a užíva sa 6 tabliet **raz** denne.

- Pri liečbe MDS/MPD:

Začiatková dávka je 400 mg a užívajú sa 4 tablety **raz** denne.

- Pri liečbe HES/CEL:

Začiatková dávka je 100 mg, užíva sa jedna tableta **raz** denne. Váš lekár môže rozhodnúť o zvýšení dávky na 400 mg, ktoré sa užívajú ako 4 tablety **raz** denne v závislosti od vašej odpovede na liečbu.

- Pri liečbe DFSP:

Dávka je 800 mg denne (8 tabliet), ktoré sa užívajú ako 4 tablety ráno a 4 tablety večer.

Použitie u detí a dospievajúcich

Lekár vám povie, koľko tabliet Imatinibu Actavis máte podať vášmu dieťaťu. Množstvo podávaného Imatinibu Actavis závisí od ochorenia vášho dieťaťa, jeho telesnej hmotnosti a výšky.

Celková denná dávka u detí nesmie prekročiť 800 mg pri CML a 600 mg pri Ph-pozitívnej ALL. Liek možno podávať vášmu dieťaťu denne buď v jednej dávke, alebo dennú dávku možno rozdeliť na dve podania (polovica ráno a polovica večer).

Kedy a ako užívať Imatinib Actavis

- **Imatinib Actavis užívajte s jedlom.** Pomôže vás to ochrániť pred žalúdočnými ťažkosťami počas užívania Imatinibu Actavis.

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

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Ak nie ste schopný prehltáť tablety, môžete ich rozpustiť v pohári obyčajnej alebo minerálnej vody alebo jablkovej šťavy.

- Použite približne 50 ml pre každú 100 mg tabletu.

- Miešajte tekutinu lyžičkou, kým sa tablety úplne nerozpustia.

- Keď sa tableta rozpustí, ihneď vypite všetko, čo je v pohári. Stopy rozpustených tabliet môžu zostať v pohári.

Ako dlho užívať Imatinib Actavis

Pokračujte v užívaní Imatinibu Actavis každý deň tak dlho, ako vám to povie váš lekár.

Ak užijete viac Imatinibu Actavis, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Imatinib Actavis

- Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, keď si spomeniete. Ak je ale už takmer čas na ďalšiu dávku, vynechajte dávku, na ktorú ste zabudli.

- Potom pokračujte vo svojom normálnom rozvrhu užívania.

- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

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

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

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí) **alebo zriedkavé** (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí):

- Bolesť na hrudi, nepravidelný srdcový rytmus (prejavy problémov so srdcom).
- Kašeľ, ťažkosti s dýchaním alebo bolestivé dýchanie (prejavy problémov s pľúcami).
- Pocit točenia hlavy, závraty alebo mdloby (prejavy nízkeho tlaku krvi).
- Nutkanie na vracanie (nauzea) so stratou chuti do jedla, 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 (nauzea) 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, ako je krvácanie alebo opuch v lebke/mozgu).
- Bledosť kože, pocit únavy a dýchavičnosť a tmavý moč (prejavy nízkeho počtu červených krviniek).
- Bolesť očí alebo zhoršenie zraku, krvácanie v očiach.
- Bolesť bedrových kĺbov alebo ťažkosti pri chodení.
- Necitlivé alebo studené prsty na nohách a rukách (prejavy Raynaudovho syndrómu).
- Náhly opuch a sčervenenie kože (prejavy infekcie kože nazývanej celulitída).
- Nedoslýchavosť.
- Svalová slabosť a svalové kŕče s poruchou srdcového rytmu (prejavy zmien množstva draslíka v krvi).
- Podliatiny.
- Bolesť žalúdka s nutkaním na vracanie (nauzea).
- Svalové kŕče s horúčkou, červenohnedý moč, svalová bolesť alebo slabosť (prejavy 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 nezvyčajnými výsledkami laboratórnych testov (napr. vysoká hladina draslíka, kyseliny močovej a vápnika a nízka hladina fosforu v krvi).

- Krvné zrazeniny v malých krvných cievach (trombotická mikroangiopatia).

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/tiaživým pocitom na hrudi, výrazný pokles tvorby moču a pocit smädu, atď. (príznaky alergickej reakcie spojennej s liečbou).
- Chronické zlyhávanie obličiek.
- Rekurencia (opätovný výskyt, reaktivácia - opätovná aktivácia) infekcie zapríčinennej vírusom hepatitídy B, keď ste mali hepatitídu B v minulosti (infekciu pečene).

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

K ďalším vedľajším účinkom môžu patriť:

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

- Bolesť hlavy alebo pocit únavy.
- Nutkanie na vracanie (nauzea), vracanie, hnačka alebo tráviace ťažkosti.
- Kožné vyrážky.
- Svalové kŕče alebo bolesť kĺbov, svalov alebo kostí, počas liečby imatinibom alebo po ukončení užívania imatinibu.
- Opuchy, napr. okolo členkov alebo opuchnuté oči.
- Zvýšenie telesnej hmotnosti.

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

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

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

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

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

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

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

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo 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 Actavis

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

Nelikvidujte žiadne 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 Actavis obsahuje

- Liečivo je imatinib (ako mesilát). Každá tableta obsahuje 100 mg imatinibu (ako mesilát).
- Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza, kopovidón, krospividón, stearylumarát sodný, oxid kremičitý (koloidný hydrofóbny a koloidný bezvodý), polyvinylalkohol čiastočne hydrolyzovaný, mastenec, žltý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), lecitín (sója) (E322), xantánová guma (E415).

Ako vyzerá Imatinib Actavis a obsah balenia

Okrúhla, obojstranne vypuklá, tmavožltá až hnedastá filmom obalená tableta s vytlačeným logom spoločnosti na jednej strane a „36“ s deliacou ryhou na druhej strane.

Veľkosti balenia:

Kapsuly sa dodávajú v baleniach s hliníkovými blistrami, ktoré obsahujú 10, 20, 30, 60, 90, 120 alebo 180 filmom obalených tablet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

Výrobca

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Rumunsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa
Imatinib Actavis 400 mg filmom obalené tablety
imatinib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať 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 alebo lekárnika.
- 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 alebo lekárnika. 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 Actavis a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Imatinib Actavis
3. Ako používať Imatinib Actavis
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Imatinib Actavis
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Imatinib Actavis a na čo sa používa

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

Imatinibom Actavis sa lieči:

- **Chronická myelocytová leukémia (CML).** Leukémia je rakovina bielych krviniek. Tieto biele krvinky obvykle pomáhajú telu bojovať proti infekcii. Chronická myelocytová leukémia je druhom leukémie, pri ktorej niektoré nezvyčajné biele krvinky (nazývané myeloidné bunky) sa začnú nekontrolovane množiť.

U dospelých pacientov sa Imatinib Actavis používa na liečbu neskorého štádia tohto ochorenia (blastická kríza). U detí a dospievajúcich sa Imatinib Actavis môže používať na liečbu rozdielnych štádií tohto ochorenia (chronická, akcelerovaná fáza a blastická kríza).

- **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 nezvyčajné biele krvinky (označované ako lymfoblasty) sa začnú nekontrolovane množiť. Imatinib Actavis bráni množeniu týchto buniek.

Imatinibom Actavis sa tiež liečia u dospelých:

- **Myelodysplastické/myeloproliferatívne ochorenia (MDS/MPD).** Je to skupina ochorení krvi, pri ktorých sa niektoré krvinky začnú nekontrolovane množiť. Imatinib Actavis bráni množeniu týchto krviniek pri určitom podtype týchto ochorení.
- **Hypereozinofilný syndróm (HES) a/alebo chronická eozinofilová leukémia (CEL).** Sú to ochorenia krvi, pri ktorých sa niektoré krvinky (nazývané eozinofily) začnú nekontrolovane

- množiť. Imatinib Actavis bráni množeniu týchto krviniek pri určitom podtype týchto ochorení.
- **Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP).** DFSP je rakovina tkaniva pod kožou, v ktorom sa niektoré bunky začnú nekontrolovane množiť. Imatinib Actavis bráni množeniu týchto buniek.

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

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Imatinib Actavis

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

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

Neužívajte Imatinib Actavis

- 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 Actavis.**

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

Upozornenia a opatrenia

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

- ak máte alebo ste niekedy mali ťažkosti s pečeňou, obličkami alebo srdcom.
- ak užívate liek levotyroxín, pretože vám odstránili štítnu žľazu.
- ak ste niekedy mali alebo v súčasnosti by ste mohli mať infekciu zapríčinenú vírusom hepatitídy B. Dôvodom je, že Imatinib Actavis 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 pri užívaní Imatinibu Actavis vyskytnú modriny, krvácanie, horúčka, únava a zmätenosť, kontaktujte svojho lekára. Môžu to byť prejavy poškodenia krvných ciev známe ako trombotická mikroangiopatia (TMA).

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

Počas užívania Imatinibu Actavis môžete byť citlivejší na slnko. Je dôležité pokryť časti pokožky vystavené slnku a používať opaľovací krém s vysokým ochranným faktorom pred slnečným žiarením (SPF, sun protection factor). Tieto bezpečnostné opatrenia sa vzťahujú aj na deti.

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

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

Deti a dospievajúci

Imatinibom Actavis sa tiež lieči aj CML u detí. Nie sú žiadne skúsenosti s použitím u detí s CML mladších ako 2 roky. Skúsenosti s použitím u detí s Ph-pozitívnou ALL sú obmedzené a skúsenosti s použitím u detí s MDS/MPD, DFSP a HES/CEL sú veľmi obmedzené.

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

Iné lieky a Imatinib Actavis

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

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

- Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.
- Imatinib Actavis 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 Actavis počas tehotenstva.
- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, majú počas liečby a najmenej 15 dní po ukončení liečby používať účinnú antikoncepciu.
- Počas liečby a najmenej 15 dní po ukončení liečby Imatinibom Actavis nedojčíte, pretože to môže poškodiť vaše dieťa.
- Pacientom, ktorých znepokojuje ich plodnosť počas užívania Imatinibu Actavis, sa odporúča, aby sa poradili so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Imatinib Actavis obsahuje lecitín (sójú)

Ak ste alergický na arašidové oriešky alebo sóju, neužívajte tento liek.

Imatinib Actavis obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) vo filmom obalenej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Imatinib Actavis

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

Vždy však užívajte tento liek presne tak, ako je uvedené v písomnej informácii pre používateľa alebo ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Je dôležité, aby ste to robili tak dlho, ako vám lekár alebo lekárnik povie. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Neprestaňte užívať Imatinib Actavis, 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 kontaktujte so svojím lekárom.

Koľko Imatinibu Actavis užiť

Použitie u dospelých

Lekár vám presne povie, koľko tabliet Imatinibu Actavis máte užiť.

- Pri liečbe CML:

Zvyčajná začiatková dávka je **600 mg** a užíva sa jedna 400 mg tableta plus dve 100 mg tablety **raz** denne.

Váš lekár vám môže predpísať vyššiu alebo nižšiu dávku v závislosti od vašej odpovede na liečbu. Ak je vaša denná dávka 800 mg (2 tablety), užívajte jednu tabletu ráno a druhú tabletu večer.

- Pri liečbe Ph-pozitívnej ALL:

Začiatková dávka je 600 mg a užíva sa jedna 400 mg tableta plus dve 100 mg tablety **raz** denne.

- Pri liečbe MDS/MPD:

Začiatková dávka je 400 mg a užíva sa jedna tableta **raz** denne.

- Pri liečbe HES/CEL:

Začiatková dávka je 100 mg, užíva sa jedna 100 mg tableta **raz** denne. Váš lekár môže rozhodnúť o zvýšení dávky na 400 mg, ktoré sa užívajú ako jedna 400 mg tableta **raz** denne v závislosti od vašej odpovede na liečbu.

- Pri liečbe DFSP:

Dávka je 800 mg denne (2 tablety), ktoré sa užívajú ako jedna tableta ráno a druhá tableta večer.

Použitie u detí a dospievajúcich

Lekár vám povie, koľko tabliet Imatinibu Actavis máte podať vášmu dieťaťu. Množstvo podávaného Imatinibu Actavis závisí od ochorenia vášho dieťaťa, jeho telesnej hmotnosti a výšky.

Celková denná dávka u detí nesmie prekročiť 800 mg pri CML a 600 mg pri Ph-pozitívnej ALL. Liek možno podávať vášmu dieťaťu denne buď v jednej dávke, alebo dennú dávku možno rozdeliť na dve podania (polovica ráno a polovica večer).

Kedy a ako užívať Imatinib Actavis

- **Imatinib Actavis užívajte s jedlom.** Pomôže vás to ochrániť pred žalúdočnými ťažkosťami počas užívania Imatinibu Actavis.

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

Deliaca ryha nie je určená na rozlomenie tablety.

Ak nie ste schopný prehltáť tablety, môžete ich rozpustiť v pohári obvyčajnej alebo minerálnej vody alebo jablkovej šťavy.

- Použite približne 200 ml pre každú 400 mg tabletu.

- Miešajte tekutinu lyžičkou, kým sa tablety úplne nerozpustia.

- Keď sa tableta rozpustí, ihneď vypite všetko, čo je v pohári. Stopy rozpustených tabliet môžu zostať v pohári.

Ako dlho užívať Imatinib Actavis

Pokračujte v užívaní Imatinibu Actavis každý deň tak dlho, ako vám to povie váš lekár.

Ak užijete viac Imatinibu Actavis, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Imatinib Actavis

- Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, keď si spomeniete. Ak je ale už takmer čas na ďalšiu dávku, vynechajte dávku, na ktorú ste zabudli.

- Potom pokračujte vo svojom normálnom rozvrhu užívania.

- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

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

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

Menej časté (môžu postihnúť až 1 zo 100 ľudí) **alebo zriedkavé** (môžu postihnúť až 1 z 1 000 ľudí):

- Bolesť na hrudi, nepravidelný srdcový rytmus (prejavy problémov so srdcom).
- Kašeľ, ťažkosti s dýchaním alebo bolestivé dýchanie (prejavy problémov s pľúcami).
- Pocit točenia hlavy, závraty alebo mdloby (prejavy nízkeho tlaku krvi).
- Nutkanie na vracanie (nauzea) so stratou chuti do jedla, 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 (nauzea) 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, ako je krvácanie alebo opuch v lebke/mozgu).
- Bledosť kože, pocit únavy a dýchavičnosť a tmavý moč (prejavy nízkeho počtu červených krviniek).
- Bolesť očí alebo zhoršenie zraku, krvácanie v očiach.
- Bolesť bedrových kĺbov alebo ťažkosti pri chodení.
- Necitlivé alebo studené prsty na nohách a rukách (prejavy Raynaudovho syndrómu).
- Náhly opuch a sčervenenie kože (prejavy infekcie kože nazývanej celulitída).
- Nedoslýchavosť.
- Svalová slabosť a svalové kŕče s poruchou srdcového rytmu (prejavy zmien množstva draslíka v krvi).
- Podliatiny.
- Bolesť žalúdka s nutkaním na vracanie (nauzea).
- Svalové kŕče s horúčkou, červenohnedý moč, svalová bolesť alebo slabosť (prejavy 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 nezvyčajnými výsledkami laboratórnych testov (napr. vysoká hladina draslíka, kyseliny močovej a vápnika a nízka hladina fosforu v krvi).

- Krvné zrazeniny v malých krvných cievach (trombotická mikroangiopatia).

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/tiaživým pocitom na hrudi, výrazný pokles tvorby moču a pocit smädu, atď. (príznaky alergickej reakcie spojennej s liečbou).
- Chronické zlyhávanie obličiek.
- Rekurencia (opätovný výskyt, reaktivácia - opätovná aktivácia) infekcie zapríčinennej vírusom hepatitídy B, keď ste mali hepatitídu B v minulosti (infekciu pečene).

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

K ďalším vedľajším účinkom môžu patriť:

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

- Bolesť hlavy alebo pocit únavy.
- Nutkanie na vracanie (nauzea), vracanie, hnačka alebo tráviace ťažkosti.
- Kožné vyrážky.
- Svalové kŕče alebo bolesť kĺbov, svalov alebo kostí, počas liečby imatinibom alebo po ukončení užívania imatinibu.
- Opuchy, napr. okolo členkov alebo opuchnuté oči.
- Zvýšenie telesnej hmotnosti.

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

Časté (môžu postihnúť až 1 z 10 ľudí):

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

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

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

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

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

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľa. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo 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 Actavis

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 30 °C. Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

Nelikvidujte žiadne 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 Actavis obsahuje

- Liečivo je imatinib (ako mesilát). Každá tableta obsahuje 400 mg imatinibu (ako mesilát).
- Ďalšie zložky sú: mikrokryštalická celulóza, kopovidón, krospividón, stearylumarát sodný, oxid kremičitý (koloidný hydrofóbny a koloidný bezvodý), polyvinylalkohol čiastočne hydrolyzovaný, mastenec, žltý oxid železitý (E172), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), lecitín (sója) (E322), xantánová guma (E415).

Ako vyzerá Imatinib Actavis a obsah balenia

Oválna, obojstranne vypuklá, tmavožltá až hnedastá filmom obalená tableta s vytlačeným logom spoločnosti na jednej strane a „37“ s deliacou ryhou na druhej strane.

Veľkosti balenia:

Kapsuly sa dodávajú v baleniach s hliníkovými blistrami, ktoré obsahujú 10, 30, 60 alebo 90 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
220 Hafnarfjörður
Island

Výrobca

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Rumunsko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Deutschland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 73140202

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Ελλάδα

Specifar A.B.E.E.
Τηλ: +30 2118805000

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

Specifar A.B.E.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Accord Healthcare Ireland Ltd.
Ireland
Tel: +353 214619040

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

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

Liek s ukončenou platnosťou registrácie