

Přípavek již není registrován

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Imatinib Koanaa 80 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje imatinibi mesilas odpovídající imatinibum 80 mg.

Pomocné s účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 0,2 mg natrium-benzoátu (E 211) a 100 mg roztoku maltitolu (E 965).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirý žlutý až hnědožlutý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Imatinib Koanaa je indikován k léčbě

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

Účinek imatinibu na výsledek transplantace kostní dřeně nebyl stanoven.

Imatinib Koanaa je indikován

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu má zahájit lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů s hematologickými malignitami a případně maligními sarkomy.

Dávkování u CML u dospělých pacientů

Doporučená dávka imatinibu je pro dospělé pacienty v chronické fázi CML 400 mg/den. Chronická fáze CML je definována splněním všech následujících kritérií: blasty v krvi a kostní dřeni < 15 %, basofily v periferní krvi < 20 %, trombocyty > 100 x 10⁹/l.

U dospělých pacientů s akcelerovanou fází je doporučená dávka imatinibu 600 mg/den. Akcelerovaná fáze onemocnění je definována přítomností kteréhokoli z následujících projevů: blasty v krvi nebo kostní dřeni ≥ 15 % ale < 30 %, blasty a promyelocyty v krvi nebo kostní dřeni ≥ 30 % (za předpokladu < 30 % blastů), basofily v periferní krvi ≥ 20 %, trombocyty < 100 x 10⁹/l bez vztahu k léčbě.

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

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

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

Dávkování u CML u dětí

Dávkování pro děti má být stanoveno podle plochy tělesného povrchu (mg/m²). Dávka 340 mg/m² denně se doporučuje dětem s chronickou fází CML nebo v pokročilé fázi CML (nepřekročit celkovou dávku 800 mg). Léčbu lze podávat jednou denně nebo může být celková denní dávka rozdělena do dvou částí – jedna se podává ráno a druhá večer. Doporučené dávkování je v současnosti založeno na malém počtu pediatrických pacientů (viz body 5.1 a 5.2). S léčbou dětí do 2 let věku nejsou žádné zkušenosti.

U dětí je možno uvažovat o zvýšení dávky z 340 mg/m² denně na 570 mg/m² denně (nepřekročit celkovou dávku 800 mg) při absenci závažných nežádoucích účinků nebo závažné neutropenie či trombocytopenie nesouvisející s leukemií za následujících okolností: při progresi onemocnění (kdykoliv), pokud nebylo alespoň po 3 měsících léčby dosaženo uspokojivé hematologické odpovědi, pokud nebylo po 12 měsících léčby dosaženo cytogenetické odpovědi, nebo při ztrátě před tím dosažené hematologické a/nebo cytogenetické odpovědi. Při zvyšování podávané dávky mají být pacienti pečlivě sledováni pro možnost zvýšeného výskytu nežádoucích účinků při vyšších dávkách.

Dávkování u Ph+ ALL u dospělých pacientů

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

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

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

Dávkování u Ph+ ALL u dětí

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

Dávkování u MDS/MPD

U dospělých pacientů s MDS/MPD je doporučena dávka imatinibu 400 mg/den.

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

Dávkování u HES/CEL

U dospělých pacientů s HES/CEL je doporučena dávka imatinibu 100 mg/den.

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

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

Dávkování u GIST

U dospělých pacientů s inoperabilním a/nebo metastazujícím maligním GIST je doporučena dávka imatinibu 400 mg/den.

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

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

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

Dávkování u DFSP

U dospělých pacientů s DFSP je doporučena dávka imatinibu 800 mg/den.

Úprava dávkování kvůli nežádoucím účinkům

Nehematologické nežádoucí účinky

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

Při zvýšení hladiny bilirubinu > 3násobek stanoveného horního limitu normálu (IULN) nebo při zvýšení hladin jaterních transamináz > 5násobek IULN má by být léčba imatinibem přerušena, dokud se hladiny bilirubinu nevrátí k < 1,5násobku IULN a hladiny transamináz k < 2,5násobku IULN. Léčba imatinibem potom může pokračovat nižšími denními dávkami. U dospělých má být dávka snížena ze 400 na 300 mg nebo ze 600 na 400 mg nebo z 800 mg na 600 mg a u dětí ze 340 na 260 mg/m²/den.

Hematologické nežádoucí účinky

Při závažné neutropenii nebo trombocytopenii se doporučuje snížení dávky nebo přerušeni léčby tak, jak je uvedeno v následující tabulce.

Úprava dávkování při neutropenii nebo trombocytopenii:

HES/CEL (zahajovací dávka 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/nebo trombocyty < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Přerušete podávání imatinibu dokud není ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l a trombocyty ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Obnovte léčbu imatinibem na úrovni předchozí dávky (tj. před závažnými nežádoucími účinky).
Chronická fáze CML, MDS/MPD a GIST (zahajovací dávka 400 mg) HES/CEL (v dávce 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/nebo trombocyty < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Přerušete podávání imatinibu, dokud není ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l a trombocyty ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Obnovte léčbu imatinibem na úrovni předchozí dávky (tj. před závažnými nežádoucími účinky). 3. V případě opakování ANC < 1,0 x 10⁹/l a/nebo trombocytů < 50 x 10⁹/l, opakujte bod 1 a léčbu imatinibem obnovte sníženou dávkou 300 mg.
Chronická fáze CML u dětí (dávka 340 mg/m ²)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l a/nebo trombocyty < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Přerušete podávání imatinibu, dokud není ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l a trombocyty ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Obnovte léčbu imatinibem na úrovni předchozí dávky (tj. před závažnými nežádoucími účinky). 3. V případě opakování ANC < 1,0 x 10⁹/l a/nebo trombocytů < 50 x 10⁹/l, opakujte bod 1 a léčbu imatinibem obnovte sníženou dávkou 260 mg/m².
Akcelerovaná fáze CML a blastická krize a Ph+ ALL (počáteční dávka 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l a/nebo trombocyty < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Zjistěte, zda cytopenie souvisí s leukemií (aspirací nebo biopsií kostní dřeně). 2. Pokud cytopenie nesouvisí s leukemií, snižte dávku imatinibu na 400 mg. 3. Pokud cytopenie přetrvává po 2 týdny, snižte dále dávku na 300 mg. 4. Pokud cytopenie přetrvává po 4 týdny a stále nesouvisí s leukemií, přerušete podávání imatinibu dokud není ANC ≥ 1 x 10⁹/l a trombocyty ≥ 20 x 10⁹/l, potom obnovte léčbu dávkou 300 mg.

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

Zvláštní populace

Použití u dětí

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

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

Porucha funkce jater

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

Klasifikace dysfunkce jater:

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

ULN = horní hranice normy

AST = aspartátaminotransferáza

Porucha funkce jater

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

Starší pacienti

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

Způsob podání

Imatinib Koanaa perorální roztok je určen pouze pro perorální použití.

Viz tabulka níže s množstvími perorálního roztoku k podání předepsané dávky imatinibu 80 mg/ml perorální roztok:

Dávka (mg)	Celkové množství roztoku (ml)	Dávka (mg)	Celkové množství roztoku (ml)	Dávka (mg)	Celkové množství roztoku (ml)	Dávka (mg)	Celkové množství roztoku (ml)
100mg	1,25ml	280mg	3,5ml	460mg	5,75ml	640mg	8ml
120mg	1,5ml	300mg	3,75ml	480mg	6ml	660mg	8,25ml
140mg	1,75ml	320mg	4ml	500mg	6,25ml	680mg	8,5ml
160mg	2ml	340mg	4,25ml	520mg	6,5ml	700mg	8,75ml
180mg	2,25ml	360mg	4,5ml	540mg	6,75ml	720mg	9ml
200mg	2,5ml	380mg	4,75ml	560mg	7ml	740mg	9,25ml
220mg	2,75ml	400mg	5ml	580mg	7,25ml	760mg	9,5ml
240mg	3ml	420mg	5,25ml	600mg	7,5ml	780mg	9,75ml
260mg	3,25ml	440mg	5,5ml	620mg	7,75ml	800mg	10ml

U pediatrických pacientů by dávkování mělo odpovídat nejbližšímu naměřenému množství v ml.

Předepsaná dávka se podává perorálně s jídlem a zapijí se velkou sklenicí vody, aby se minimalizovalo riziko gastrointestinálního podráždění. Dávky 400 mg a 600 mg se podávají jednou denně, zatímco denní dávka 800 mg se podává jako 400 mg dvakrát denně, ráno a večer.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

Hypotyreóza

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

Hepatotoxicita

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

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

Retence tekutin

Výskyt závažné retence tekutin (pleurální výpotek, edém, plicní edém, ascites, superficiální edém) byl hlášen přibližně u 2,5 % nově diagnostikovaných pacientů s CML užívajících imatinib. Proto se velice doporučuje pravidelné vážení pacientů. Neočekávaný, rychlý nárůst tělesné hmotnosti má být pečlivě vyšetřen, a pokud je to nezbytné, mají být zavedena příslušná podpurná a léčebná opatření.

V klinických studiích byl zvýšený výskyt těchto příhod u starších pacientů a u pacientů se srdečním onemocněním v anamnéze. Proto je nutné pacientům se srdeční dysfunkcí věnovat zvýšenou pozornost.

Pacienti se srdečním onemocněním

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

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

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

Gastrointestinální krvácení

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

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

Syndrom nádorového rozpadu

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

Reaktivace hepatitidy B

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

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

Fototoxicita

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

Trombotická mikroangiopatie

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

Laboratorní testy

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

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

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

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

Pediatrická populace

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

Pomocné látky

- Tento léčivý přípravek obsahuje maltitol. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy by tento přípravek neměli užívat.
- Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na ml perorálního roztoku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.
- Tento léčivý přípravek obsahuje 0,2 mg benzoátu sodného (E211) v jednom ml.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé látky, které mohou zvyšovat koncentraci imatinibu v plazmě:

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

Léčivé látky, které mohou snižovat koncentraci imatinibu v plazmě:

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

Léčivé látky, jejichž koncentrace v plazmě mohou být ovlivněny imatinibem

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

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

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

CYP2D6 s úzkým terapeutickým oknem, jako je např. metoprolol. U pacientů léčených metoprololem je nutno zvážit klinické monitorování.

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

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

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

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

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

Kojení

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

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

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

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

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

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

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

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

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

Nežádoucí účinky

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

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

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

Tabulka 1 Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Infekce a infestace	
<i>Méně časté:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nasofaryngitida, pneumonie ¹ , sinusitida, celulitida, infekce horních cest dýchacích, chřipka, infekce močových cest, gastroenteritida, sepe
<i>Vzácné:</i>	Mykotické infekce
<i>Není známo:</i>	Reaktivace hepatitidy B*
Novotvary benigní, maligní, a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)	
<i>Vzácné:</i>	Syndrom nádorového rozpadu
<i>Není známo:</i>	Krvácení do tumoru/nekróza tumoru*
Poruchy krve a lymfatického systému	
<i>Velmi časté:</i>	Neutropenie, trombocytopenie, anemie
<i>Časté:</i>	Pancytopenie, febrilní neutropenie
<i>Méně časté:</i>	Trombocytemie, lymfopenie, útlum kostní dřeně, eozinofilie, lymfadenopatie
<i>Vzácné:</i>	Hemolytická anemie, trombotická mikroangiopatie
Poruchy imunitního systému	
<i>Není známo:</i>	Anafylaktický šok*
Poruchy metabolismu a výživy	
<i>Časté:</i>	Anorexie
<i>Méně časté:</i>	Hypokalemie, zvýšená chuť k jídlu, hypofosfatemie, snížená chuť k jídlu, dehydratace, dna, hyperurikemie, hyperkalcemie, hyperglykemie, hyponatremie
<i>Vzácné:</i>	Hyperkalemie, hypomagnezemie
Psychiatrické poruchy	
<i>Časté:</i>	Insomnie
<i>Méně časté:</i>	Deprese, snížení libida, úzkost
<i>Vzácné:</i>	Stav zmatenosti
Poruchy nervového systému	
<i>Velmi časté:</i>	Bolest hlavy ²
<i>Časté:</i>	Závratě, parestezie, porucha chuti, hypestezie
<i>Méně časté:</i>	Migréna, somnolence, synkopa, periferní neuropatie, zhoršení paměti, ischias, syndrom neklidných nohou, tremor, cerebrální krvácení
<i>Vzácné:</i>	Zvýšený intrakraniální tlak, konvulze, optická neuritida
<i>Není známo:</i>	Cerebrální edém*
Poruchy oka	
<i>Časté:</i>	Otok očních víček, zvýšené slzení, krvácení do spojivky, konjunktivitida, syndrom suchého oka, rozmazané vidění
<i>Méně časté:</i>	Podráždění očí, bolest očí, edém očnice, krvácení do skléry, krvácení do sítnice, blefaritida, makulární edém
<i>Vzácné:</i>	Katarakta, glaukom, papilloedém
<i>Není známo:</i>	Krvácení do sklivce*
Poruchy ucha a labyrintu	
<i>Méně časté:</i>	Vertigo, tinitus, ztráta sluchu
Srdeční poruchy	
<i>Méně časté:</i>	Palpitace, tachykardie, městnavé srdeční selhání ³ , plicní edém
<i>Vzácné:</i>	Arytmie, atriální fibrilace, srdeční zástava, infarkt myokardu, angina pectoris, perikardiální výpotek
<i>Není známo:</i>	Perikarditida*, srdeční tamponáda*
Cévní poruchy⁴	
<i>Časté:</i>	Zrudnutí, krvácení
<i>Méně časté:</i>	Hypertenze, hematoma, subdurální hematoma, periferní chlad, hypotenze, Raynaudův fenomén
<i>Není známo:</i>	Trombóza/embolie*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
<i>Časté:</i>	Dušnost, epistaxe, kašel

<i>Méně časté:</i>	Pleurální výpotek ⁵ , faryngolaryngeální bolest, faryngitida
<i>Vzácné:</i>	Pleurální bolest, plicní fibróza, plicní hypertenze, krvácení do plic
<i>Není známo:</i>	Akutní respirační selhání ^{11*} , intersticiální plicní onemocnění*
Gastrointestinální poruchy	
<i>Velmi časté:</i>	Nauzea, průjem, zvracení, dyspepsie, bolest břicha ⁶
<i>Časté:</i>	Flatulence, abdominální distenze, gastro-ezofageální reflux, zácpa, sucho v ústech, gastritida
<i>Méně časté:</i>	Stomatitida, ulcerace v ústech, gastrointestinální krvácení ⁷ , eruktace, meléna, ezofagitida, ascites, žaludeční ulcerace, hemateméza, cheilitida, dysfagie, pankreatitida
<i>Vzácné:</i>	Kolitida, ileus, idiopatické střevní záněty (<i>inflammatory bowel disease</i>)
<i>Není známo:</i>	Ileus/střevní obstrukce*, gastrointestinální perforace*, divertikulitida*, gastrická antrální vaskulární ektázie (GAVE)*
Poruchy jater a žlučových cest	
<i>Časté:</i>	Zvýšení jaterních enzymů
<i>Méně časté:</i>	Hyperbilirubinemie, hepatitida, žloutenka
<i>Vzácné:</i>	Jaterní selhání ⁸ , jaterní nekróza
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
<i>Velmi časté:</i>	Periorbitální edém, dermatitida/ekzém/vyrážka
<i>Časté:</i>	Pruritus, otok obličeje, suchá kůže, erytém, alopecie, noční pocení, fotosenzitivní reakce
<i>Méně časté:</i>	Pustulózní vyrážka, kontuze, zvýšené pocení, urtikarie, ekchymóza, zvýšená tendence k tvorbě podlitin, hypotrichóza, hypopigmentace kůže, exfoliativní dermatitida, lámání nehtů, folikulitida, petechie, psoriáza, purpura, hyperpigmentace kůže, vysev puchýřů
<i>Vzácné:</i>	Akutní febrilní neutrofilní dermatóza (Sweetův syndrom), ztráta barvy nehtů, angioneurotický edém, vezikulární vyrážka, multifonní erytém, leukocytoklastická vaskulitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)
<i>Není známo:</i>	Syndrom palmoplantární erytrodysestezie*, lichenoidní keratóza*, lichen planus*, toxická epidermální nekrolýza*, léková vyrážka s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)*, pseudoporfyrie*
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
<i>Velmi časté:</i>	Svalové spasmy a křeče, muskuloskeletální bolest včetně myalgie ⁹ , artralgie, bolest kostí ¹⁰
<i>Časté:</i>	Otoky kloubů
<i>Méně časté:</i>	Kloubní a svalová ztuhlost
<i>Vzácné:</i>	Svalová slabost, artritida, rabdomyolýza/myopatie
<i>Není známo:</i>	Avaskulární nekróza/nekróza proximálního konce femuru*, retardace růstu u dětí*
Poruchy ledvin a močových cest	
<i>Méně časté:</i>	Bolest ledvin, hematurie, akutní selhání ledvin, zvýšená frekvence močení
<i>Není známo:</i>	Chronické selhání ledvin
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
<i>Méně časté:</i>	Gynekomastie, erektilní dysfunkce, menoragie, nepravidelná menstruace, sexuální dysfunkce, bolest bradavek, zvětšení prsů, edém skrota
<i>Vzácné:</i>	Hemoragické žluté tělísko/hemoragická ovariální cysta
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
<i>Velmi časté:</i>	Retence tekutin a edémy, únava
<i>Časté:</i>	Slabost, pyrexie, anasarka, zimnice, ztuhlost

<i>Méně časté:</i>	Bolest na hrudi, malátnost
Vyšetření	
<i>Velmi časté:</i>	Zvýšení tělesné hmotnosti
<i>Časté:</i>	Snížení tělesné hmotnosti
<i>Méně časté:</i>	Zvýšení koncentrace kreatininu v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi
<i>Vzácné:</i>	Zvýšení amylázy v krvi

- * Tyto typy nežádoucích účinků byly hlášeny po uvedení přípravku na trhu. Jsou zde zahrnuta spontánní hlášení nežádoucích účinků a také závažné nežádoucí účinky z pokračujících studií, programů rozšířeného přístupu k léčivému přípravku, studií klinické farmakologie a výzkumných studií v dosud neschválených indikacích. Protože tyto nežádoucí účinky jsou hlášeny z populace neurčitého rozsahu, není vždy možné spolehlivě odhadnout jejich četnost výskytu nebo stanovit kauzální vztah vůči expozici imatinibu.
- 1 Pneumonie byla nejčastěji hlášena u pacientů s transformovanou CML a u pacientů s GIST.
 - 2 Bolest hlavy byla nejčastější u pacientů s GIST.
 - 3 Na podkladě hodnocení pacientoroků byly srdeční příhody včetně městnavého srdečního selhání pozorovány častěji u pacientů s transformovanou CML než u pacientů s chronickou CML.
 - 4 Zrudnutí bylo nejčastější u pacientů s GIST a krvácení (hematomy, hemoragie) bylo nejčastější u pacientů s GIST a s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC).
 - 5 Pleurální výpotek byl častěji hlášen u pacientů s GIST a u pacientů s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC) než u pacientů s chronickou CML.
 - 6+7 Bolest břicha a gastrointestinální krvácení byly nejčastěji pozorovány u pacientů s GIST.
 - 8 Bylo hlášeno několik fatálních případů jaterního selhání a jaterních nekróz.
 - 9 Po uvedení na trh byla hlášena muskuloskeletální bolest a to během nebo po ukončení léčby imatinibem.
 - 10 Muskuloskeletární bolest a související příhody byly častěji pozorovány u pacientů s CML než u pacientů s GIST.
 - 11 Fatální případy byly hlášeny u pacientů s pokročilým onemocněním, závažnými infekcemi, závažnou neutropenií a jinými závažnými konkomitantními stavy.

Změny hodnot laboratorních vyšetření

Hematologie

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

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

Biochemie

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

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

Reaktivace hepatitidy B

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

Dospělá populace

1200 až 1600 mg (trvání v rozmezí 1 až 10 dní): Nauzea, zvracení, průjem, vyrážka, erytém, edém, otoky, únava, svalové křeče, trombocytopenie, pancytopenie, bolest břicha, bolest hlavy, snížená chuť k jídlu.

1800 až 3200 mg (až 3200 mg denně po dobu 6 dnů): Slabost, myalgie, zvýšená hodnota kreatinfosfokinázy, zvýšená hodnota bilirubinu, gastrointestinální bolest. 6400 mg (jednotlivá dávka): V literatuře hlášený případ jednoho pacienta, u kterého se objevila nauzea, zvracení, bolest břicha, pyrexie, otok obličeje, snížený počet neutrofilů, zvýšení hodnot transamináz.

8 až 10 g (jednotlivá dávka): Bylo hlášené zvracení a gastrointestinální bolest.

Pediatriká populace

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory proteinkináz, tyrosinkinázové inhibitory BCR-ABL, kód ATC: L01EA01.

Mechanismus účinku

Imatinib je nízkomolekulární inhibitor tyrosinkinázy, který účinně inhibuje aktivitu

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

Farmakodynamické účinky

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

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

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

Klinické studie u chronické myeloidní leukémie

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

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

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

Chronická fáze, nově diagnostikovaná: Studie fáze III u dospělých pacientů srovnávala léčbu imatinibem v monoterapii s kombinovanou léčbou interferonem-alfa (IFN) a cytarabinem (Ara-C). Bylo dovoleno, aby pacienti, u kterých nebylo dosaženo léčebné odpovědi (chybění kompletní hematologické odpovědi (CHR) v 6. měsíci, zvýšení počtu leukocytů, bez velké cytogenetické odpovědi (MCyR) ve 24. měsíci), se ztrátou odpovědi (CHR nebo MCyR) nebo se závažnou intolerancí léčby, byli převedeni do alternativního ramene léčby. V rameni s imatinibem byli pacienti léčeni dávkou 400 mg denně. V rameni s IFN byli pacienti léčeni cílovou dávkou IFN 5 MIU/m²/den subkutánně v kombinaci se subkutánním podáním Ara-C v dávce 20 mg/m²/den po 10 dnů/měsíc.

Celkem bylo randomizováno 1 106 pacientů, 553 do každého ramene. Výchozí charakteristiky byly mezi oběma rameny dobře vyvážené. Medián věku byl 51 let (rozmezí 18–70 let), 21,9 % pacientů bylo ve věku ≥ 60 let. Bylo zde 59 % mužů a 41 % žen; 89,9 % pacientů bylo bílé pleti a 4,7 % černé pleti. Po sedmi letech od zařazení posledního pacienta byl medián trvání léčby v první linii 82 měsíců v rameni s imatinibem a 8 měsíců v rameni s IFN. Medián trvání léčby v druhé linii byl 64 měsíců v rameni s imatinibem. Souhrnně u pacientů léčených imatinibem v první linii byla průměrná podávaná denní dávka 406 ± 76 mg. Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii bylo přežití bez

progrese onemocnění. Progrese byla definována jako jakákoliv z následujících událostí: progrese do akcelerované fáze nebo blastické krize, úmrtí, ztráta CHR nebo MCyR, nebo u pacientů, kteří nedosáhli CHR zvýšení počtu leukocytů navzdory přiměřené léčbě. Velká cytogenetická odpověď, hematologická odpověď, molekulární odpověď (hodnocení minimálního reziduálního onemocnění), doba do akcelerované fáze nebo blastické krize a přežití jsou hlavními sekundárními cílovými parametry. Údaje o odpovědích jsou uvedeny v tabulce 2.

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

(Nejlepší míra odpovědi)	Imatinib n=553	IFN+Ara-C n=553
Hematologická odpověď		
Míra rate n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[95% CI]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
Cytogenetická odpověď		
Velká odpověď n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% CI]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
Kompletní CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Parciální CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekulární odpověď**		
Velká odpověď ve 12. měsíci (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Velká odpověď ve 24. měsíci (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Velká odpověď v 84. měsíci (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, Fischerův test významnosti		
** procenta molekulární odpovědi jsou založena na dostupných vzorcích		
Kritéria hematologické odpovědi (všechny odpovědi byly potvrzeny po ≥ 4 týdnech):		
Leukocyty < 10 x 10 ⁹ /l, trombocyty < 450 x 10 ⁹ /l, myelocyty+metamyelocyty < 5 % v krvi, žádné blasty a promyelocyty v krvi, basofily < 20 %, žádné extramedulární postižení		
Kritéria cytogenetické odpovědi: kompletní (0% Ph+ metafáze), parciální (1–35 %), malá (36–65 %) nebo minimální (66–95 %). Velká odpověď (0–35 %) kombinuje obě odpovědi - kompletní a parciální.		
Kritéria velké molekulární odpovědi: v periferní krvi ≥ 3-logaritmové snížení množství Bcr-Abl transkriptů (měřeno pomocí testu kvantitativní polymerázové řetězové reakce (PCR) reverzní transkriptázy v reálném čase) proti standardizované výchozí hodnotě.		

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

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

Odhadovaný výskyt pacientů bez progrese do akcelerované fáze nebo blastické krize v 84. měsíci byl významně vyšší v rameni s imatinibem ve srovnání s ramenem s IFN (92,5 % proti 85,1 %, p<0,001). Roční výskyt progrese do akcelerované fáze nebo blastické krize se v průběhu léčby snižoval a ve

čtvrtém a pátém roce byl menší než 1 % za rok. Odhadovaný výskyt přežití bez progresu v 84. měsíci byl 81,2 % v rameni s imatinibem a 60,6 % u kontrolní skupiny ($p < 0,001$). Roční výskyt progresu jakéhokoli typu se pro imatinib rovněž snižoval s časem.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabulka 3 Odpovědi ve studiích dospělých pacientů s CML

	Studie 0110 37měsíční data Chronická fáze, selhání IFN ($n=532$)	Studie 0109 40,5měsíční data Akcelerovaná fáze ($n=235$)	Studie 0102 38měsíční data Myeloidní blastická krize ($n=260$)
% pacientů (CI95%)			
Hematologická odpověď ¹	95 % (92,3–96,3)	71 % (65,3–77,2)	31 % (25,2–36,8)
Kompletní hematologická odpověď (CHR)	95 %	42 %	8 %
Bez průkazu leukemie (NEL)	Neaplikovatelné	12 %	5 %
Návrat do chronické fáze (RTC)	Neaplikovatelné	17 %	18 %
Velká cytogenetická odpověď ²	65 % (61,2–69,5)	28 % (22,0–33,9)	15 % (11,2–20,4)
Kompletní (Potvrzeno ³) [95% CI]	53 %	20 %	7 %
Parciální	(43 %) [38,6–47,2]	(16 %) [11,3–21,0]	(2 %) [0,6–4,4]
	12 %	7 %	8 %
¹ Kritéria hematologické odpovědi (všechny odpovědi byly potvrzeny za ≥ 4 týdny): CHR Studie 0110 [Počet leukocytů $< 10 \times 10^9/l$, trombocyty $< 450 \times 10^9/l$, myelocyty + metamyelocyty $< 5 \%$ v krvi, žádné blasty ani promyelocyty v krvi, basofily $< 20 \%$, žádné extramedulární postižení] a ve studiích 0102 a 0109 [ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombocyty $\geq 100 \times 10^9/l$, žádné blasty v krvi, BM blasty $< 5 \%$ a žádné extramedulární postižení] NEL stejná kritéria jako pro CHR ale ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ a trombocyty $\geq 20 \times 10^9/l$ (0102 a 0109 pouze) RTC $< 15 \%$ blastů v BM a PB, $< 30 \%$ blastů + promyelocytů v BM a PB, $< 20 \%$ basofilů v PB, žádné jiné extramedulární postižení než ve slezině a játrech (pouze pro 0102 a 0109). BM = kostní dřeň, PB = periferní krev			
² Kritéria cytogenetické odpovědi: Velká odpověď se skládá jak z kompletní tak i parciální odpovědi: kompletní (0% Ph+ metafáze), parciální (1–35 %)			
³ Kompletní cytogenetická odpověď potvrzena druhým cytogenetickým hodnocením kostní dřeně provedeným nejméně jeden měsíc po počátečním vyšetření kostní dřeně.			

Pediatričtí pacienti: Do studie fáze I zvyšování dávky bylo zahrnuto celkem 26 pediatrických pacientů ve věku < 18 let buď s chronickou fází CML ($n=11$) nebo CML v blastické krizi nebo Ph+ akutními leukemiemi ($n=15$). Byla to populace silně předlčených pacientů, protože 46 % bylo dříve léčeno BMT a 73 % dostávalo předchozí mnohočetnou chemoterapii. Pacienti byli léčeni dávkami imatinibu 260 mg/m²/den ($n=5$), 340 mg/m²/den ($n=9$), 440 mg/m²/den ($n=7$) a 570 mg/m²/den ($n=5$). Z 9 pacientů s chronickou fází CML a dostupnými cytogenetickými údaji dosáhli 4 (44 %) kompletní a 3 (33 %) parciální cytogenetické odpovědi, výskyt MCyR 77 %.

Do otevřené, multicentrické, jednoramenné studie fáze II bylo zařazeno celkem 51 pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou neléčenou CML v chronické fázi. Pacienti byli léčeni imatinibem v dávce 340 mg/m²/den bez přerušení při absenci dávku limitující toxicity. Léčba imatinibem vyvolala rychlou odpověď u nově diagnostikovaných dětských pacientů s CHR 78 % po 8 týdnech léčby. Vysoký výskyt CHR byl doprovázen rozvojem kompletní cytogenetické odpovědi (CCyR) u 65 %, což je srovnatelné s výsledky pozorovanými u dospělých pacientů. Dodatečně parciální cytogenetická odpověď (PCyR) byla pozorována u 16 %, McyR 81 %. U většiny pacientů, kteří dosáhli kompletní cytogenetické odpovědi (CCyR), se CCyR vyvinula mezi 3. a 10. měsícem léčby s mediánem doby do dosažení odpovědi 5,6 měsíců podle Kaplan-Meierova odhadu.

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

Klinické studie u Ph+ ALL

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

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

Tabulka 4 Chemoterapeutický režim používaný v kombinaci s imatinibem

Studie ADE10	
Prefáze	DEX 10 mg/ m ² perorálně, den 1-5; CP 200 mg/ m ² i.v., den 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekálně, den 1
Indukce remise	DEX 10 mg/ m ² perorálně, den 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., den 7, 14; IDA 8 mg/ m ² i.v. (0,5 h), den 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/ m ² i.v. (1 h) den 1; Ara-C 60 mg/ m ² i.v., den 22-25, 29-32
Konsolidační terapie I, III, V	MTX 500 mg/ m ² i.v. (24 h), den 1, 15; 6-MP 25 mg/ m ² perorálně, den 1-20
Konsolidační terapie II, IV	Ara-C 75 mg/ m ² i.v. (1 h), den 1-5; VM26 60 mg/ m ² i.v. (1 h), den 1-5
Studie AAU02	

Indukční terapie (de novo Ph+ ALL)	daunorubicin 30 mg/ m ² i.v., den 1-3, 15-16; VCR 2 mg celková dávka i.v., den 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/ m ² i.v., den 1, 8; prednison 60 mg/ m ² perorálně, den 1-7, 15-21; IDA 9 mg/ m ² perorálně, den 1-28; MTX 15 mg intratekálně, den 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekálně, den 1, 8, 15, 22; methylprednisolon 40 mg intratekálně, den 1, 8, 15, 22
Konsolidace (de novo Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/ m ² /12 h i.v.(3 h), den 1-4; mitoxantron 10 mg/ m ² i.v. den 3-5; MTX 15 mg intratekálně, den 1; methylprednisolon 40 mg intratekálně, den 1
Studie ADE04	DEX 10 mg/ m ² perorálně, den 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., den 3-5; MTX 15 mg intratekálně, den 1
Prefáze	
Indukční terapie I	DEX 10 mg/ m ² perorálně, den 1-5; VCR 2 mg i.v., den 6, 13, 20; daunorubicin 45 mg/ m ² i.v., den 6-7, 13-14
Indukční terapie II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), den 26, 46; Ara-C 75 mg/ m ² i.v. (1 h), den 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/ m ² perorálně, den 26-46
Konsolidační terapie	DEX 10 mg/ m ² perorálně, den 1-5; vindesin 3 mg/m ² i.v., den 1; MTX 1,5 g/ m ² i.v. (24 h), den 1; etoposid 250 mg/ m ² i.v. (1 h) den 4-5; Ara-C 2x 2 g/ m ² i.v. (3 h, q 12 h), den 5
Studie AJP01	
Indukční terapie	CP 1,2 g/ m ² i.v. (3 h), den 1; daunorubicin 60 mg/ m ² i.v. (1 h), den 1-3; vinkristin 1,3 mg/ m ² i.v., den 1, 8, 15, 21; prednisolon 60 mg/ m ² perorálně
Konsolidační terapie	Alternativní chemoterapeutický postup: vysoká dávka chemoterapie s MTX 1 g/ m ² i.v. (24 h), den 1, a Ara-C 2 g/ m ² i.v. (q 12 h), den 2-3, po 4 cyklech
Udržovací terapie	VCR 1,3 g/ m ² i.v., den 1; prednisolon 60 mg/ m ² perorálně, den 1-5
Studie AUS01	
Indukční-konsolidační terapie	Hyper-CVAD režim: CP 300 mg/ m ² i.v. (3 h, q 12 h), den 1-3; vinkristin 2 mg i.v., den 4, 11; doxorubicin 50 mg/ m ² i.v. (24 h), den 4; DEX 40 mg/den po dnech 1-4 a 11-14, střídavě s MTX 1 g/ m ² i.v. (24 h), den 1, Ara-C 1 g/ m ² i.v. (2 h, q 12 h), den 2-3 (celkově 8 léčebných cyklů)
Udržovací terapie	VCR 2 mg i.v. měsíčně po dobu 13 měsíců; prednisolon 200 mg perorálně, 5 dnů za měsíc po dobu 13 měsíců
Všechny léčebné režimy zahrnují podávání kortikosteroidů k profylaxi postižení CNS.	
Ara-C: cytosin arabinosid; CP: cyklofosfamid; DEX: dexamethason; MTX: methotrexát; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: teniposid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenózně	

Pediatričtí pacienti: Do otevřené, multicentrické, nerandomizované studie I2301 fáze III se sekvenčními kohortami bylo zařazeno celkem 93 pediatrických, dospívajících a mladých dospělých pacientů (od 1 do 22 let věku) s Ph+ ALL, kteří byli léčeni imatinib (340 mg/m²/den) v kombinaci s intenzivní chemoterapií po indukční terapii. Imatinib byl podáván intermitentně v kohortách 1-5 s prodlužujícím se trváním a časnějším zahájením léčby imatinibem; kohorta 1 používala nejnižší intenzitu a kohorta 5 používala nejvyšší intenzitu imatinibu (nejdelší trvání ve dnech s kontinuálním dávkováním imatinibu již během prvních léčebných cyklů chemoterapie). Kontinuální denní časná expozice imatinibu v průběhu léčby v kombinaci s chemoterapií u pacientů v kohortě 5 (n=50)

zlepšila 4leté přežití bez příhody (EFS) v porovnání s historickými kontrolami (n=120), které dostávaly standardní chemoterapii bez imatinibu (69,6 % oproti 31,6 %). Odhadované 4leté celkové přežití v patientské kohortě 5 bylo 83,6 % v porovnání s 44,8 % u historické kontroly. 20 pacientům z 50 (40 %) v kohortě 5 byla provedena transplantace hematopoetických kmenových buněk.

Tabulka 5 Režimy chemoterapie používané ve studii I2301 v kombinaci s imatinibem

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

Intenzifikační blok 2 (9 týdnů)	methotrexát (5 g/m^2 v průběhu 24 hodin, i.v.): dny 1 a 15 leukovorin (75 mg/m^2 ve 36. hodině, i.v.; 15 mg/m^2 i.v. nebo p.o. každých 6 h x 6 dávek) ⁱⁱⁱ : dny 2, 3, 16 a 17 Triple i.t. léčba (přizpůsobená věku): dny 1 a 22 VP-16 ($100 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, i.v.): dny 22-26 CPM ($300 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, i.v.): dny 22-26 MESNA ($150 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, i.v.): dny 22-26 G-CSF ($5 \text{ } \mu\text{g/kg}$, s.c.): dny 27-36 nebo do ANC > 1500 post nadir
Udržovací terapie (8týdenní cykly) Cykly 1–4	MTX (5 g/m^2 v průběhu 24 hodin, i.v.): den 1 leukovorin (75 mg/m^2 ve 36. hodině, i.v.; 15 mg/m^2 i.v. nebo p.o. každých 6 h x 6 dávek) ⁱⁱⁱ : dny 2 a 3 Triple i.t. léčba (přizpůsobená věku): dny 1, 29 VCR ($1,5 \text{ mg/m}^2$, i.v.): dny 1, 29 DEX ($6 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ p.o.): dny 1-5; 29-33 6-MP ($75 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, p.o.): dny 8-28 methotrexát ($20 \text{ mg/m}^2/\text{týden}$, p.o.): dny 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m^2 , i.v.): dny 29-33 CPM (300 mg/m^2 , i.v.): dny 29-33 MESNA i.v. dny 29-33 G-CSF ($5 \text{ } \mu\text{g/kg}$, s.c.): dny 34-43
Udržovací terapie (8týdenní cykly) Cyklus 5	Ozařování krania (pouze cyklus 5) 12 Gy v 8 frakcích pro všechny pacienty s CNS1 a CNS2 v době diagnózy 18 Gy v 10 frakcích pro pacienty s CNS3 v době diagnózy VCR ($1,5 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, i.v.): dny 1, 29 DEX ($6 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, p.o.): dny 1-5; 29-33 6-MP ($75 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, p.o.): dny 11-56 (Vysazení 6-MP během 6-10 dní ozařování krania počínaje prvním dnem cyklu 5. Započnete léčbu 6-MP první den po dokončení ozařování krania.) methotrexát ($20 \text{ mg/m}^2/\text{týden}$, p.o.): dny 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Udržovací terapie (8týdenní cykly) Cykly 6-12	VCR ($1,5 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, i.v.): dny 1, 29 DEX ($6 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, p.o.): dny 1-5; 29-33 6-MP ($75 \text{ mg/m}^2/\text{den}$, p.o.): dny 1-56

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

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

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

Klinické studie u MDS/MPD

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

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

Ve 13 publikacích bylo hlášeno dalších 24 pacientů s MDS/MPD. 21 pacientů bylo léčeno imatinibem v dávce 400 mg denně, zatímco další 3 pacienti byli léčeni nižšími dávkami. U 11 pacientů byla zjištěna změna genu PDGFR, 9 z nich dosáhlo CHR a 1 PHR. Věk těchto pacientů byl v rozmezí od 2 do 79 let. V poslední uveřejněné aktualizované informaci bylo uvedeno, že 6 z těchto 11 pacientů zůstalo v cytogenetické remisi (v rozmezí 32-38 měsíců). Ve stejné publikaci byly uvedeny údaje dlouhodobého sledování 12 pacientů s MDS/MPD s přeskupením genu PDGFR (5 pacientů ze studie B2225). Tito pacienti byli léčeni imatinibem s mediánem 47 měsíců (v rozmezí 24 dnů – 60 měsíců).

U 6 pacientů přesáhlo nyní sledování 4 roky. Jedenáct pacientů dosáhlo rychlé CHR; deset dosáhlo kompletního vymizení cytogenetických abnormalit a dle měření RT-PCR snížení nebo vymizení fúzních transkriptů. Hematologické odpovědi byly zachovány v mediánu 49 měsíců (v rozmezí 19-60) a cytogenetické odpovědi v mediánu 47 měsíců (v rozmezí 16-59). Celkové přežití bylo 65 měsíců od stanovení diagnózy (v rozmezí 25-234). Podávání imatinibu pacientům bez genetické translokace obecně nevede k žádnému zlepšení.

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

Klinické studie u HES/CEL

V otevřené, multicentrické klinické studii fáze II (studie B2225) byl imatinib zkoušen u různých populací pacientů s život ohrožujícími onemocněními spojenými s aktivitou Abl, Kit nebo PDGFR tyrosinkináz. V této studii 14 pacientů s HES/CEL bylo léčeno imatinibem v dávce 100 mg až 1 000 mg

denně. Dalších 162 pacientů s HES/CEL uvedených ve 35 zveřejněných kazuistikách bylo léčeno imatinibem v dávkách 75 mg až 800 mg denně. Cytogenetické abnormality byly hodnoceny u 117 z celkové populace 176 pacientů. U 61 pacientů z těchto 117 byla zjištěna fúzní kináza FIP1L1-PDGFR α . Ve třech dalších publikovaných kazuistikách byli uvedeni čtyři pacienti s HES s pozitivní fúzní kinázou FIP1L1-PDGFR α . Všech 65 pacientů s pozitivní fúzní kinázou FIP1L1-PDGFR α dosáhlo CHR, která se udržela po dobu několika měsíců (v rozmezí 1+ až 44+ měsíců, cenzorováno v době hlášení). Podle posledních publikovaných hlášení 21 z těchto 65 pacientů také dosáhlo kompletní molekulární remise s mediánem délky sledování 28 měsíců (v rozmezí 13-67 měsíců). Věk těchto pacientů byl v rozmezí od 25 do 72 let. Dodatečně bylo zkoušejícími hlášeno v kazuistikách symptomatologické zlepšení a zlepšení dysfunkcí dalších orgánů. Zlepšení byla hlášena u poruch funkce srdeční, nervové, kožní/podkožní, respirační/hrudní/mediastinální, muskuloskeletální/pojivové/vaskulární a gastrointestinální orgánové soustavy.

U pediatrických pacientů s HES/CEL nebyly provedeny kontrolované klinické studie. Ve 3 publikacích byli hlášeni tři (3) pacienti s HES/CEL spojenými s přestavbou genu PDGFR. Věk těchto pacientů se pohyboval v rozmezí 2 až 16 let a imatinib byl podáván v dávce 300 mg/m² denně anebo v dávkách v rozmezí 200 až 400 mg denně. Všichni pacienti dosáhli kompletní hematologické odpovědi, kompletní cytogenetické odpovědi a/nebo kompletní klinické odpovědi.

Klinické studie u pacientů s inoperabilníma/nebometastazujícím GIST

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

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

Tabulka 6 Nejlepší odpovědi nádoru ve studii STIB2222 (GIST)

	Všechny dávky (n=147)
	400 mg (n=73)
	600 mg (n=74)
	n (%)
Nejlepší odpověď	

Kompletní odpověď	1 (0,7) Parciální
odpověď	98 (66,7) Stabilní
onemocnění	23 (15,6) Progresivní
onemocnění	18 (12,2)
Nehodnotitelné	5 (3,4)
Není známo	2 (1,4)

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

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

Klinické studie adjuvantní léčby GIST

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

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

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

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

Tabulka 7 Souhrn analýz RFS studie Z9001 podle klasifikace rizika NIH and AFIP

Kritéria rizika	Stupeň rizika	% pacientů	Počet příhod / Počet pacientů	Celkové relativní riziko (95% CI)*	Výskyt RFS (%)	
					12 měsíců	24 měsíců
			imatinib vs. placebo		imatinib vs. placebo	imatinib vs. placebo

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

* včetně období následného sledování; NE – nelze určit

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

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

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

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

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

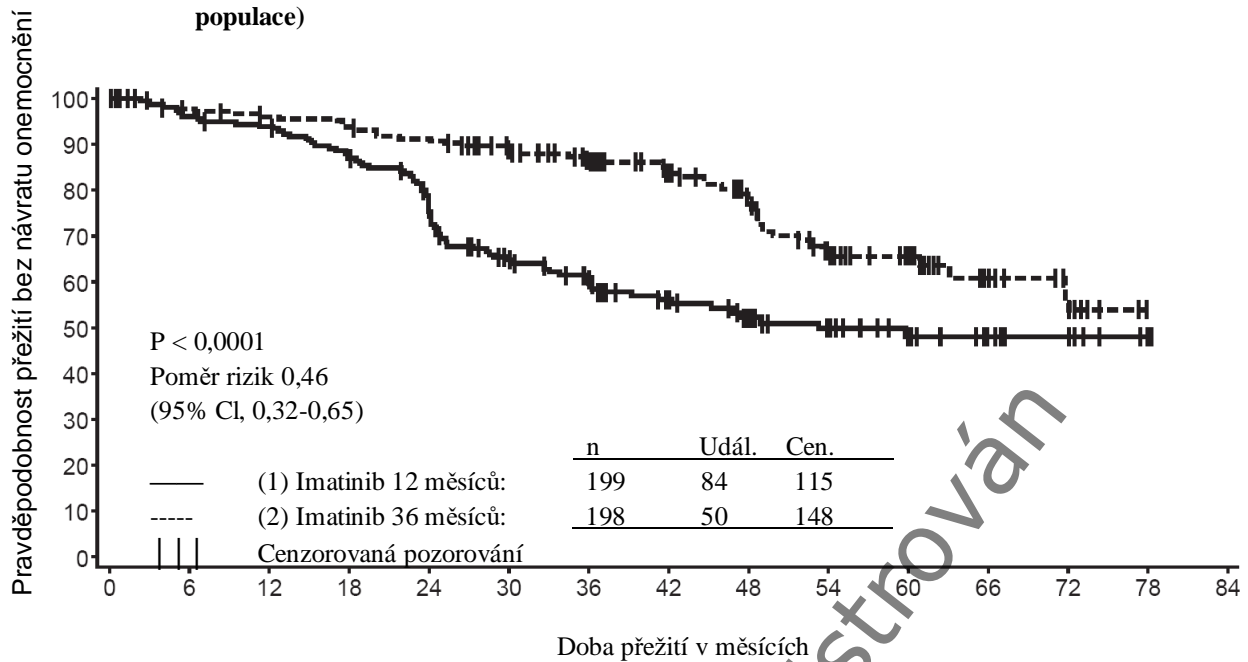
Celkový počet úmrtí byl 25 v rameni s 12měsíční léčbou a 12 v rameni s 36měsíční léčbou.

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

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

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

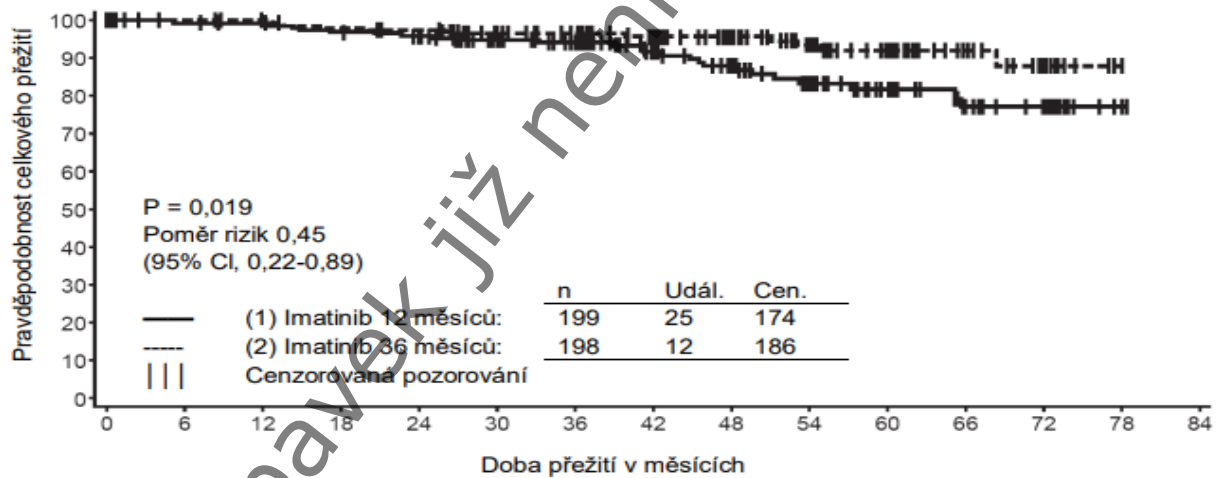
Obrázek 1 Odhad primárního cílového parametru přežití bez návratu onemocnění podle Kaplan-Meiera (ITT populace)



V riziku: Události

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

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



V riziku: Události

(1)	199:0	190:2	188:3	183:6	176:8	156:10	140:11	105:14	87:18	64:22	46:23	27:25	20:25	2:25	0:25
(2)	198:0	196:0	192:0	187:4	184:5	164:7	152:7	119:8	100:8	76:10	56:11	31:11	13:12	0:12	

U pediatrických pacientů s c-Kit pozitivním GIST nebyly provedeny kontrolované klinické studie. V 7 publikacích bylo hlášeno sedmáct (17) pacientů s GIST (s Kit a PDGFR mutacemi nebo bez nich). Věk těchto pacientů se pohyboval v rozmezí 8 až 18 let a imatinib byl podáván adjuvantně i pro metastatické onemocnění v dávkách v rozmezí 300 až 800 mg denně.

U většiny léčených pacientů s GIST nebyla k dispozici data potvrzující mutace c-kit nebo PDGFR, což mohlo vést k různým klinickým výsledkům.

Klinické studie u DFSP

Byla provedena otevřená, multicentrická klinická studie fáze II (studie B2225) zahrnující 12 pacientů s DFSP léčených imatinibem 800 mg denně. Věk pacientů s DFSP byl v rozmezí 23 až 75 let; DFSP byl metastatický, lokálně recidivující po primárním chirurgickém odstranění a v době zařazení do studie vyhodnocen jako inoperabilní. Primární důkaz účinnosti byl založen na výskytu objektivní odpovědi.

Z 12 zařazených pacientů jich 9 odpovědělo: 1 kompletně a 8 parciálně. Tři pacienti s parciální odpovědí byli následně po provedené operaci interpretováni jako bez známek onemocnění. Medián doby trvání léčby ve studii B2225 byl 6,2 měsíce, s maximem doby trvání 24,3 měsíců. Dalších 6 pacientů s DFSP léčených imatinibem bylo publikováno v 5 kazuistikách, věk těchto pacientů byl v rozmezí 18 měsíců až 49 let. Dospělí pacienti uvedení v publikované literatuře byli léčeni dávkou imatinibu buď 400 mg (4 případy) nebo 800 mg (1 případ) denně. Odpovědělo pět pacientů, 3 kompletně a 2 parciálně. Medián doby trvání léčby v publikované literatuře je v rozmezí 4 týdnů až více než 20 měsíců. Translokace t(17:22)[(q22;q13)] nebo její genový produkt byl přítomen téměř u všech pacientů odpovídajících na léčbu imatinibem.

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika imatinibu

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

Absorpce

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

Distribuce

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

Biotransformace

Hlavním cirkulujícím metabolitem je u člověka N-demetylovaný derivát piperazinu, který měl *in vitro* podobnou účinnost jako mateřská látka. Zjištěná plazmatická AUC tohoto metabolitu byla pouze

16 % AUC imatinibu. Vazba N-demetylovaného metabolitu na plazmatické bílkoviny je podobná vazebné schopnosti mateřské látky.

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

Výsledky studií *in vitro* ukázaly, že CYP3A4 je u člověka hlavním enzymem cytochromu P450, který katalyzuje biotransformaci imatinibu. Z řady potenciálně souběžně podávaných léků (paracetamol, aciklovir, alopurinol, amfotericin, cytarabin, erythromycin, flukonazol, hydroxyurea, norfloxacin, penicilin V) pouze erythromycin (IC₅₀ 50 μM) a flukonazol (IC₅₀ 118 μM) inhibovaly metabolismus imatinibu v rozsahu, který by mohl být klinicky významný.

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

Eliminace

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

Farmakokinetika v plazmě

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

Farmakokinetika u pacientů s GIST

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

Populační farmakokinetika

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

Farmakokinetika dětí

Obdobně jako u dospělých pacientů byl imatinib po perorálním podání rychle absorbován i u pediatrických pacientů ve studii fáze I i fáze II. Dávkami 260 a 340 mg/m²/den bylo u dětí dosaženo stejné účinnosti jako u dospělých dávkami 400 mg a 600 mg. Při srovnání AUC(0-24) 8. den s 1. dnem při dávce 340 mg/m²/den hladina ukázala 1,7násobnou akumulaci léku po opakovaném podávání jednou denně.

Na základě poolovaných farmakokinetických analýz populací pediatrických pacientů s hematologickými poruchami (CML, Ph+ALL, nebo jinými hematologickými poruchami léčenými imatinibem) roste clearance imatinibu se zvyšujícím se povrchem těla (BSA). Po úpravě vlivu BSA neměly další demografické ukazatele, jako je věk, tělesná hmotnost a body mass index, klinicky významný vliv na expozici imatinibu. Analýzy potvrdily, že expozice imatinibu u pediatrických pacientů užívajících 260 mg/m² jednou denně (nepřevyšující 400 mg jednou denně) nebo 340 mg/m² jednou denně (nepřevyšující 600 mg jednou denně) byly podobné jako u dospělých pacientů, kteří užívali imatinib v dávce 400 mg nebo 600 mg jednou denně.

Porucha funkce orgánů

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

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

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

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

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

Ve studiích *in vitro* na bakteriálních buňkách (Amesův test), na savčích buňkách (myší lymfomové buňky) ani ve studiích *in vivo* u potkanů mikronukleárním testem nebyla zjištěna genotoxicita imatinibu. Pozitivní genotoxický účinek imatinibu byl zjištěn v testu *in vitro* na savčích buňkách

(ovariální buňky křečka čínského) na klastogenitu (chromozomální aberaci) za přítomnosti metabolické aktivace. Dva meziprodukty výrobního procesu, které jsou také přítomny ve finálním přípravku, měly pozitivní Amesův test na mutagenitu. Jeden z těchto meziproduktů byl také pozitivní při testování na myších lymfomových buňkách.

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

Ve studii pre- a postnatálního vývoje u potkanů po perorálním podání 45 mg/kg/den byl 14. nebo 15. den zabřeznutí pozorován rudý výtok z vagíny. Při stejné dávce stoupl počet mrtvě narozených mláďat stejně jako počet uhynulých po narození mezi 0. až 4. dnem. U mláďat z vrhu F1, byla při stejné dávce nižší průměrná tělesná hmotnost od narození až do usmrcení a počet mláďat ve vrhu byl také snížen. Fertilita F1 nebyla ovlivněna po dávce 45 mg/kg/den, zatímco počet resorbovaných plodů stoupl a klesl počet živě narozených mláďat. Dle hodnocení No Observed Effect Level (NOEL) byla pro mateřská zvířata a F1 generaci mláďat bezpečná dávka 15 mg/kg/den (jedna čtvrtina maximální dávky 800 mg u člověka).

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

V toxikologické studii zaměřené na juvenilní vývoj potkanů (den 10 až 70 post partum) nebyly zjištěny nové cílové orgány ve srovnání se zjištěnými cílovými orgány u dospělých potkanů.

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

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

Byly zaznamenány případy vzniku papilomů/karcinomů předkožkové/klitoridální žlázy při dávce od 30 mg/kg/den a více, což představuje přibližně 0,5násobek dávky 400 mg/den běžně užívané u člověka (podle AUC), nebo 0,3násobek dávky 800 mg/den užívané u člověka a 0,4násobek dávky 340 mg/m²/den u dětí (podle AUC). Dle hodnocení No Observed Effect Level (NOEL) byla bezpečná dávka 15 mg/kg/den. Renální adenom/karcinom a papilom močového měchýře a uretry, adenokarcinomy tenkého střeva, adenomy příštítných tělísek, benigní a maligní medulární tumory nadledvinek a papilomy/karcinomy nesekretorické části žaludeční stěny byly pozorovány při dávce 60 mg/kg/den, což představuje přibližně 1,7násobek dávky 400

mg/den běžně užívané u člověka (podle AUC) nebo dávku 800 mg/den běžně užívané u člověka a 1,2násobek dávky 340 mg/m²/den u dětí (podle AUC). Dle hodnocení No Observed Effect Level (NOEL) byla bezpečná dávka 30 mg/kg/den.

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

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

Léčivá látka imatinib představuje environmentální ohrožení pro organismy v sedimentu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Tekutý maltitol (E965)

Glycerol (E422)

Benzoát sodný (E211)

Acesulfam draselný (E950)

Monohydrát kyseliny citronové

Jahodové aroma (aromatické složky, glyceryltriacetát, voda, triethylcitrát)

Čištěná voda.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřená lahvička

3 roky

Po prvním otevření

30 dní; uchovávejte lahvičku při teplotě do 25 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

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

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení <a zvláštní vybavení pro použití, podání nebo implantaci>

Jantarově žlutá polyethylentereftalátová (PET) lahvička s bezpečnostním uzávěrem odolným proti neoprávněné manipulaci (TE-EPE) obsahující 150 ml perorálního roztoku.

Jedna krabička obsahuje 1 lahvičku a jednu 10ml polypropylenovou stříkačku pro perorální podání (odstupňovanou po 0,25 ml, což odpovídá 20 mg imatinibu) s adaptérem z polyethylenu s nízkou hustotou..

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Koanaa Healthcare GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Imatinib Koanaa 80 mg/ml perorálního roztoku

EU/1/21/1568/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Drehm Pharma GmbH
Hietzinger, Hauptstraße 37/2
A-1130 Wien, Rakousko

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

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

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

PŘÍLOHA III

OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

A. OZNAČENÍ NA OBALU

Přípavek již není registrován

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA A ŠTÍTEK LAHVIČKY

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Imatinib Koanaa 80 mg/ml perorálního roztoku

imatinibum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml roztoku obsahuje imatinibum 80 mg (jako imatinibi mesilas).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: natrium-benzoát (E 211) a tekutý maltitol (E 965).

Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Perorální roztok

150ml lahvička a 10ml perorální stříkačka spolu s adaptérem.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

Nepoužívejte po 30 dnech od prvního otevření lahvičky

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchováte při teplotě do 30 °C. Uchováte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Po otevření: Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

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

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Koanaa Healthcare GmbH
Fehrgasse 7
2401 Fischamend,
Rakousko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/21/1568/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Imatinib Koanaa 80 mg/ml perorální roztok (pouze na krabičce)

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Přípavek již není registrován

**Příbalová informace: informace pro
Imatinib Koanaa 80 mg/ml perorální roztok
imatinibum**

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je Imatinib Koanaa a k čemu se používá

Imatinib Koanaa je přípravek obsahující léčivou látku zvanou imatinib. Tento přípravek působí tak, že tlumí růst abnormálních buněk u níže uvedených onemocnění, zahrnujících některé typy nádorů.

Imatinib Koanaa se používá k léčbě dospělých a dětí s:

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

Imatinib Koanaa se také používá k léčbě dospělých s:

- **Myelodysplastickým/myeloproliferativním onemocněním (MDS/MPD).** Jde o skupinu onemocnění krve, u kterých některé bílé krvinky začnou nekontrolovaně růst. Imatinib Koanaa tlumí růst těchto buněk u určitého podtypu těchto onemocnění.
- **Hypereozinofilním syndromem (HES) a/nebo chronickou eozinofilní leukemii (CEL).** Jsou to onemocnění krve, při nichž určité krvinky (nazvané eozinofily) začnou nekontrolovaně růst. Imatinib Koanaa tlumí růst těchto buněk u určitého podtypu těchto onemocnění.
- **Gastrointestinálními stromálními nádory (GIST).** GIST je nádorové onemocnění žaludku a střev. Vzniká nekontrolovaným růstem podpůrné tkáně těchto orgánů.
- **Dermatofibrosarkomem protuberans (DFSP).** DFSP je nádorové onemocnění podkožní

tkáně, při kterém některé buňky začnou nekontrolovaně růst. Imatinib Koanaa tlumí růst těchto buněk.

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

Jestliže máte jakékoli otázky týkající se působení přípravku Imatinib Koanaa, nebo proč byl tento lék předepsán právě Vám, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Imatinib Koanaa užívat

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

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

Neužívejte Imatinib Koanaa:

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

Pokud se Vás to týká, **oznamte to svému lékaři, aniž byste Imatinib Koanaa užil(a).**

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

Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Imatinib Koanaa se poraďte se svým lékařem:

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

Jestliže se Vás cokoliv z výše uvedeného týká, **oznamte to svému lékaři dříve, než začnete Imatinib Koanaa užívat.**

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

Pokud začnete **během léčby přípravkem Imatinib Koanaa** velmi rychle přibývat na váze, **sdělte to ihned svému lékaři.** Imatinib Koanaa může způsobovat zadržování vody v těle (závažnou retenci tekutin). Během užívání přípravku Imatinib Koanaa bude Váš lékař pravidelně sledovat, zda tento přípravek účinkuje. Také Vám bude pravidelně kontrolován krevní obraz a tělesná hmotnost.

Děti a dospívající

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

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

Další léčivé přípravky a Imatinib Koanaa

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, a to i o lécích, které jsou dostupné bez lékařského předpisu

(jako je paracetamol) a včetně rostlinných přípravků (jako je třezalka tečkovaná). Některé přípravky, pokud jsou užívány společně s přípravkem Imatinib Koanaa, mohou účinek přípravku Imatinib Koanaa ovlivňovat. Mohou zvýšit nebo naopak snížit účinnost přípravku Imatinib Koanaa, což vede buď ke zvýšení jeho nežádoucích účinků, nebo ke snížení jeho účinnosti. Stejně tak může Imatinib Koanaa ovlivňovat i některé jiné léky.

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

Těhotenství, kojení a plodnost

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Při užívání tohoto přípravku můžete pociťovat závrať nebo ospalost nebo se může objevit rozmazané vidění.

Pokud k tomu dojde, neřídte nebo neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, dokud se nebudete opět cítit dobře.

Imatinib Koanaa obsahuje maltitol a benzoát sodný

- Imatinib Koanaa obsahuje maltitol. Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, poraďte se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.
- Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku na ml perorálního roztoku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.
- Tento léčivý přípravek obsahuje 0,2 mg benzoátu sodného (E211) v jednom ml.

3. Jak se Imatinib Koanaa užívá

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

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Je důležité

pokračovat v léčbě tak dlouho, jak Vám řekl lékař nebo lékárník. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

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

Jaké množství přípravku Imatinib Koanaa máte užívat

Použití u dospělých

Lékař Vám přesně sdělí, jaké množství přípravku Imatinib Koanaa máte užívat.

-Jestliže jste léčen(a) pro CML:

Obvyklá počáteční dávka je 400 mg nebo 600 mg:

- 400 mg se užívá jako 5 ml jednou denně.

- 600 mg se užívá jako 7,5 ml jednou denně.

Jestliže jste léčen(a) pro GIST:

Počáteční dávka je 400 mg užitá jako 5 ml jednou denně.

U CML a GIST Vám může lékař podle odpovědi na léčbu předepsat vyšší nebo nižší dávky. Jestliže je Vaše denní dávka 800 mg (10 ml), budete užívat 5 ml ráno a 5 ml večer.

- Jestliže jste léčen(a) pro Ph-pozitivní ALL:

Počáteční dávka je 600 mg užitá jako 7,5 ml jednou denně.

- Jestliže jste léčen(a) pro MDS/MPD:

Počáteční dávka je 400 mg užitá jako 5 ml jednou denně.

- Jestliže jste léčen(a) pro HES/CEL:

Počáteční dávka 100 mg užitá jako 1,25 ml jednou denně. Podle Vaší odpovědi na léčbu může lékař zvážit zvýšení dávky na 400 mg užitá jako 5 ml jednou denně.

- Jestliže jste léčen(a) pro DFSP:

Dávka je 800 mg (10 ml) denně užitá jako 5 ml ráno a jako 5 ml večer.

Použití u dětí a dospívajících

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

Způsob a cesta podání

Imatinib je určen k perorálnímu podání (podání ústy).

Užívejte imatinib s jídlem a zapijte jej velkou sklenicí vody. To Vás ochrání před žaludečními problémy při užívání Imatinib Koanaa.

Odměření dávky pomocí přiložené stříkačky pro perorální podání

Vaše balení obsahuje lahvičku s roztokem a plastovou stříkačkou pro perorální podání k odměření správného množství roztoku, které Vám bylo předepsáno. Čísla na boční straně uvádějí, kolik mililitrů (ml) roztoku je uvnitř stříkačky.

Ekvivalence dávky ve stříkačce

Každých 20 mg = 0,25 ml

Dávka (mg)	Celkové množství roztoku (ml)	Dávka (mg)	Celkové množství roztoku (ml)	Dávka (mg)	Celkové množství roztoku (ml)	Dávka (mg)	Celkové množství roztoku (ml)
100mg	1,25ml	280mg	3,5ml	460mg	5,75ml	640mg	8ml
120mg	1,5ml	300mg	3,75ml	480mg	6ml	660mg	8,25ml
140mg	1,75ml	320mg	4ml	500mg	6,25ml	680mg	8,5ml
160mg	2ml	340mg	4,25ml	520mg	6,5ml	700mg	8,75ml
180mg	2,25ml	360mg	4,5ml	540mg	6,75ml	720mg	9ml
200mg	2,5ml	380mg	4,75ml	560mg	7ml	740mg	9,25ml
220mg	2,75ml	400mg	5ml	580mg	7,25ml	760mg	9,5ml
240mg	3ml	420mg	5,25ml	600mg	7,5ml	780mg	9,75ml
260mg	3,25ml	440mg	5,5ml	620mg	7,75ml	800mg	10ml

U pediatrických pacientů by dávkování mělo odpovídat nejbližšímu naměřenému množství v ml.

Návod k použití:

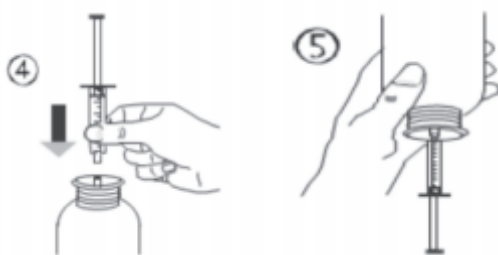
- Otevřete lahvičku: stiskněte uzávěr a otočte jím proti směru hodinových ručiček (obrázek 1).



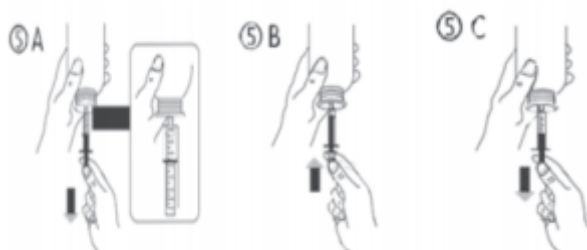
- Sejměte adaptér ze stříkačky (obrázek 2). Zasuňte adaptér do hrdla lahvičky (obrázek 3). Ujistěte se, že je pevně zasunut.



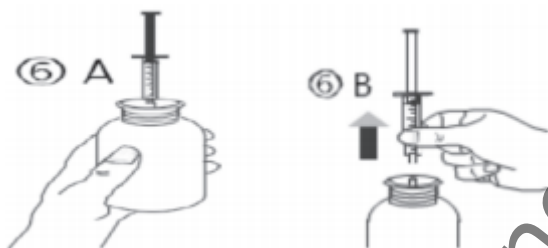
- Vezměte stříkačku a vložte ji do otvoru adaptéru (obrázek 4). Otočte lahvičku dnem vzhůru (obrázek 5).



- Naplňte stříkačku malým množstvím roztoku zatažením za píst (obrázek 5A), poté píst stlačte, abyste odstranili případné bubliny (obrázek 5B). Stlačte píst až po dílek stupnice odpovídající množství v mililitrech (ml), které Vám předepsal lékař (obrázek 5C).



- Otočte lahvičku zpět hrdlem vzhůru (obrázek 6A). Vysuňte stříkačku z adaptéru (obrázek 6B).



- Vložte konec stříkačky do úst a pomalu stlačujte píst k podání léku.
- Spolkněte celý obsah stříkačky.
- Uzavřete lahvičku plastovým šroubovacím uzávěrem.
- Stříkačku omyjte pouze vodou.

Jak dlouho se Imatinib Koanaa užívá

Imatinib Koanaa užívejte každý den tak dlouho, jak Vám sdělí Váš lékař.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Imatinib Koanaa, než jste měl(a)

Jestliže jste nedopatřením užil(a) příliš mnoho roztoku, sdělte to **ihned svému lékaři**.

Můžete potřebovat lékařskou pomoc. Vezměte balení přípravku s sebou.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Imatinib Koanaa

- Jestliže jste zapomněl(a) užít dávku, užijte ji ihned, jakmile si vzpomenete. Pokud se však blíží doba další dávky, zapomenutou dávku vynechejte.

- Poté pokračujte v obvyklém rozvrhu.
- Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

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

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob) **nebo časté nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

- Rychlý nárůst tělesné hmotnosti. Imatinib Koanaa může způsobit zadržování vody v těle (závažná retence tekutin).
- Příznaky infekce, jako je horečka, silná zimnice, bolest v krku nebo vředy v ústech. Imatinib Koanaa může snižovat počet bílých krvinek v krvi, a tak u Vás může snáze dojít k infekci.
- Neočekávané krvácení nebo výskyt modřin (bez toho, abyste se poranila(a)).

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob) **nebo vzácné nežádoucí účinky** (mohou postihnout až 1 z 1000 osob):

- Bolest na hrudi, nepravidelný srdeční tep (známky srdečních potíží).
- Kašel, ztížené nebo bolestivé dýchání (známky plicních potíží).
- Točení hlavy, závratě nebo mdloby (známky nízkého krevního tlaku).
- Nevolnost (pocit na zvracení), se ztrátou chuti k jídlu, tmavě zbarvená moč, žloutnutí kůže nebo očního bělma (známky jaterních potíží).
- Vyrážka, červená kůže s puchýřky na rtech, očích, kůži nebo v ústech, olupování kůže, horečka, vystouplá červená nebo nachová místa na kůži, svědění, pocit pálení, puchýřkovitá vyrážka (známky kožních potíží).
- Silná bolest břicha, krev ve zvracích, stolici nebo v moči, černá stolice (známky potíží zažívacího traktu).
- Závažný pokles výdeje moči, pocit žízně (známky potíží ledvin).
- Nevolnost (pocit na zvracení) s průjemem a zvracením, bolest břicha nebo horečka (známky střevních potíží).
- Silné bolesti hlavy, slabost nebo ochrnutí končetin nebo obličeje, potíže s mluvením, náhlá ztráta vědomí (příznaky potíží nervového systému jako je krvácení nebo otok uvnitř lebky/mozku).
- Bledá kůže, pocit únavy a dušnost a tmavá moč (známky nízkého množství červených krvinek).
- Bolest očí nebo zhoršené vidění, krvácení do očí.
- Bolest v oblasti kyčlí nebo potíže při chůzi.
- Necitlivé nebo studené prsty na ruce i nohou (známky Raynaudova syndromu).
- Náhlé otoky a zčervenání kůže (známky kožní infekce zvané celulitida).
- Potíže se sluchem.
- Svalová slabost a svalové křeče s abnormálním srdečním rytmem (známky změn hladiny draslíku v krvi).
- Tvorba modřin.
- Bolest břicha s nevolností (pocit na zvracení).
- Svalové křeče s horečkou, červenohnědou močí, bolestí svalů nebo svalovou ochablostí (známky svalových potíží).
- Bolest v oblasti pánve někdy spojená s pocitem na zvracení a zvracením, s neočekávaným vaginálním (poševním) krvácením, pocit závratí, nebo mdloby z důvodu nízkého krevního tlaku (známky potíží s vaječníky nebo dělohou).
- Pocit na zvracení, dušnost, nepravidelný srdeční tep, zakalená moč, únava a/nebo kloubní

potíže spojené s neobvyklými výsledky laboratorních testů (např. vysoká hladina draslíku, kyseliny močové a vápníku a nízké hladiny fosforu v krvi).

- Krevní sraženiny v malých cévách (trombotická mikroangiopatie).

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit):

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

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

Jiné nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

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

- Bolest hlavy nebo pocit únavy.
- Nevolnost (pocit na zvracení), zvracení, průjem nebo porucha zažívání.
- Vyrážka.
- Svalové křeče nebo bolest kloubů, svalů a kostí během užívání přípravku Imatinib Koanaa nebo po ukončení léčby.
- Otoky, jako např. otoky kolem kotníků nebo opuchlé oči.
- Zvýšení tělesné hmotnosti.

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

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob):

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

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

Není známo (četnost z dostupných údajů nelze určit):

- Zčervenání a/nebo otoky dlaní rukou a chodidel, které mohou být doprovázené pocitem brnění a pálení.

- Poškození kůže spojené s bolestí a/nebo tvorbou puchýřů.
- Zpomalení růstu u dětí a dospívajících.

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

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak Imatinib Koanaa uchovávat

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a lahvičce za EXP.
- Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Po otevření lahvičky neuchovávejte při teplotě nad 25 °C. Obsah lahvičky má být zlikvidován po uplynutí 30 dní od otevření.
- Nepoužívejte žádné balení, pokud si všimnete, že je poškozené nebo vykazuje známky manipulace.
- Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Imatinib Koanaa obsahuje

- Léčivou látkou je imatinibum (jako mesilas). Jeden ml perorálního roztoku obsahuje 80 mg imatinibum (jako mesilas).
- Dalšími složkami jsou tekutý maltitol (E965), glycerol (E422), benzoát sodný (E211), acesulfam draselný (E950), monohydrát kyseliny citronové, jahodové aroma (aromatické složky, glyceryltriacetát, voda, triethylcitrát), čištěná voda (další informace týkající se maltitolu a množství sodíku jsou uvedeny v bodě 2).

Jak Imatinib Koanaa vypadá a co obsahuje toto balení

Imatinib Koanaa je čirý žlutý až žlutohnědý roztok.

Imatinib Koanaa je balen ve 150ml jantarově žluté plastové lahvičce s bezpečnostním uzávěrem odolným proti neoprávněné manipulaci obsahující 150 ml perorálního roztoku. Jedna krabička obsahuje 1 lahvičku a jednu 10ml polypropylenovou stříkačku pro perorální podání (odstupňovanou po 0,25 ml, což odpovídá 20 mg imatinibu) s adaptérem.

Držitel rozhodnutí o registraci

Koanaa Healthcare GmbH
Fehrgasse 7,
2401 Fischamend, Rakousko

Výrobce
Drehm Pharma GmbH
Hietzinger, Hauptstraße 37/2
A-1130 Wien, Rakousko

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Přípavek již není registrován