

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Imatinib Grindeks 100 mg tvrdé tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje imatinibi mesilas odpovídající imatinibum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka.

Hnědooranžové tvrdé želatinové tobolky o délce 19 mm. Obsah – bílý až světle žlutý nebo hnědožlutý prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Imatinib Grindeks 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 Grindeks 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 (CD 117) pozitivního GIST. Pacienti s nízkým nebo velmi nízkým rizikem recidivy nemají adjuvantní léčbu podstoupit.
- k léčbě dospělých pacientů s inoperabilním dermatofibrosarkomem protuberans (DFSP) a dospělých pacientů s rekurentním a/nebo metastazujícím DFSP, kteří nejsou způsobilí operace.

U dospělých a pediatrických pacientů je účinnost imatinibu hodnocena podle výskytu celkové hematologické a cytogenetické odpovědi a přežití bez progresu onemocnění u CML, podle výskytu hematologické a cytogenetické odpovědi u Ph⁺ ALL, MDS/MPD, podle výskytu hematologické

odpovědi u HES/CEL a podle výskytu objektivní odpovědi u dospělých pacientů s inoperabilním a/nebo 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 receptoru PDGFR jsou velmi omezené (viz bod 5.1). Kromě nově diagnostikované chronické fáze CML nejsou k dispozici žádné kontrolované studie, které by prokázaly klinický přínos nebo prodloužené přežití u těchto uvedených onemocnění.

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování u dospělých pacientů s CML

Doporučená dávka Imatinibu Grindeks pro dospělé pacienty v chronické fázi CML je 400 mg/den. Chronická fáze CML je definována dosažením 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 Grindeks 600 mg/den. Akcelerovaná fáze onemocnění je určena přítomností kteréhokoli z následujících projevů: blasty v krvi nebo kostní dřeni ≥ 15 % ale < 30 %, blasty a promyelocyty v krvi nebo kostní dřeni ≥ 30 % (za předpokladu < 30 % blastů), basofily v periferní krvi ≥ 20 %, trombocyty < 100 x 10⁹/l bez vztahu k léčbě.

Doporučená dávka Imatinibu Grindeks je 600 mg/den pro dospělé pacienty v blastické krizi. Blastická krize je definována počtem blastů v krvi nebo kostní dřeni ≥ 30 % nebo extramedulárním postižením jiným než hepatosplenomegalií.

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

Za následujících okolností lze při absenci závažných nežádoucích účinků nebo závažné neutropenie či trombocytopenie nesouvisející s leukemií zvážit zvýšení dávky ze 400 mg na 600 mg nebo 800 mg u pacientů v chronické fázi onemocnění nebo z 600 mg na maximálně 800 mg (podávaných jako 400 mg dvakrát denně) u pacientů v akcelerované fázi nebo v blastické krizi: 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 kvůli možnosti zvýšeného výskytu nežádoucích účinků při vyšších dávkách.

Dávkování u dětí s CML

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

Za následujících okolností lze u dětí při absenci závažných nežádoucích účinků nebo závažné neutropenie či trombocytopenie nesouvisející s leukemií uvažovat o zvýšení dávky z 340 mg/m² denně na 570 mg/m² denně (nepřekročit celkovou dávku 800 mg): 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 kvůli možnosti zvýšeného výskytu nežádoucích účinků při vyšších dávkách.

Dávkování u dospělých pacientů s Ph+ ALL

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

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

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

Dávkování u dětí s Ph+ ALL

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

Dávkování u MDS/MPD

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

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

Dávkování u HES/CEL

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

Zvýšení dávky ze 100 mg na 400 mg lze zvažovat při absenci nežádoucích účinků, 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 doporučená dávka Imatinibu Grindeks 400 mg/den.

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

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

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

Dávkování u DFSP

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

Úprava dávkování kvůli nežádoucím účinkům

Nehematologické nežádoucí účinky

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

Při zvýšení hladiny bilirubinu > 3násobek stanoveného horního limitu normálu (IULN) nebo při zvýšení hladin jaterních transamináz > 5násobek IULN má být léčba imatinibem přerušena, dokud se

hladiny bilirubinu nevrátí k $< 1,5$ násobku IULN a hladiny transamináz k $< 2,5$ násobku IULN. Léčba imatinibem potom může pokračovat nižšími denními dávkami. U dospělých má být dávka snížena ze 400 mg na 300 mg nebo ze 600 mg na 400 mg nebo z 800 mg na 600 mg a u dětí z 340 na 260 g/m²/den.

Hematologické nežádoucí účinky

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

Úprava dávkování při neutropenii nebo trombocytopenii:

HES/CEL (zahajovací dávka 100 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ a/nebo trombocyty $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Přerušit podávání imatinibu, dokud není ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a trombocyty $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Obnovit 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 $< 1,0 \times 10^9/l$ a/nebo trombocyty $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Přerušit podávání imatinibu, dokud není ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a trombocyty $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Obnovit léčbu imatinibem na úrovni předchozí dávky (tj. před závažnými nežádoucími účinky). 3. V případě opakování ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ a/nebo trombocytů $< 50 \times 10^9/l$, opakovat bod 1 a obnovit léčbu imatinibem sníženou dávkou 300 mg.
Chronická fáze CML u dětí (dávka 340 mg/m ²)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ a/nebo trombocyty $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Přerušit podávání imatinibu, dokud není ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a trombocyty $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Obnovit léčbu imatinibem na úrovni předchozí dávky (tj. před závažnými nežádoucími účinky). 3. V případě opakování ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ a/nebo trombocytů $< 50 \times 10^9/l$, opakovat bod 1 a obnovit léčbu imatinibem sníženou dávkou 260 mg/m².
Akcelerovaná fáze CML a blastická krize a Ph+ ALL (počáteční dávka 600 mg)	^a ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ a/nebo trombocyty $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ověřit, zda cytopenie souvisí s leukemií (aspirací nebo biopsií kostní dřeně). 2. Pokud cytopenie nesouvisí s leukemií, snížit dávku imatinibu na 400 mg. 3. Pokud cytopenie přetrvává po 2 týdny, snížit dále dávku na 300 mg. 4. Pokud cytopenie přetrvává po 4 týdny a stále nesouvisí s leukemií, přerušit podávání imatinibu dokud není ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ a trombocyty $\geq 20 \times 10^9/l$, poté obnovit léčbu dávkou 300 mg.
Akcelerovaná fáze CML a blastická krize u dětí (počáteční dávka 340 mg/m ²)	^a ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ a/nebo trombocyty $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ověřit, zda cytopenie souvisí s leukemií (aspirací kostní dřeně nebo biopsií). 2. Pokud cytopenie nesouvisí s leukemií, snížit dávku imatinibu na 260 mg/m². 3. Pokud cytopenie přetrvává po 2 týdny, snížit dále dávku na 200 mg/m². 4. Pokud cytopenie přetrvává po 4 týdny a stále nesouvisí s leukemií, přerušit podávání imatinibu dokud není ANC

		$\geq 1 \times 10^9/l$ a trombocyty $\geq 20 \times 10^9/l$, poté obnovit 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	<ol style="list-style-type: none"> 1. Přerušit podávání imatinibu, dokud není ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ a trombocyty $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Obnovit léčbu imatinibem v dávce 600 mg. 3. V případě opakování ANC < 1,0 x 10⁹/l a/nebo trombocytů < 50 x 10⁹/l, opakovat krok 1 a obnovit léčbu imatinibem se sníženou dávkou 400 mg.
ANC = absolutní počet neutrofilů ^a výskyt po alespoň 1 měsíci léčby		

Zvláštní populace

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

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

Klasifikace dysfunkce jater:

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

ULN = horní hranice normy

AST = aspartátaminotransferáza

Porucha funkce ledvin: U pacientů s dysfunkcí ledvin nebo u dialyzovaných pacientů má být použita počáteční minimální dávka 400 mg denně. Avšak u těchto pacientů se 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 více než 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

Předepsaná dávka má být podávána perorálně s jídlem a zapíjena velkou sklenicí vody, aby se minimalizovalo riziko gastrointestinálního podráždění. Dávky 400 mg nebo 600 mg mají být podávány jednou denně, zatímco dávka 800 mg má být podávána rozděleně na 400 mg dvakrát denně, ráno a večer. Pro pacienty (děti), kteří nemohou polykat celé tobolky, je možné naředit celý obsah

tobolky ve sklenici neperlivé vody nebo v jablečném džusu. Protože ve studiích na zvířatech byla prokázána reprodukční toxicita a možné riziko pro lidský plod není známé, je nutné ženám ve fertilním věku doporučit při otevírání tobolek zvýšenou opatrnost, tak aby nedošlo k inhalaci prášku nebo ke kontaktu prášku s kůží a očima (viz bod 4.6). Po manipulaci s otevřenou tobolkou je nutné si okamžitě umýt ruce.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

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

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

Hypotyreóza

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

Hepatotoxicita

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

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

Retence tekutin

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

Pacienti se srdečním onemocněním

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

U pacientů s hypereosinofilním syndromem (HES) s okultní infiltrací HES buněk do myokardu byly ojedinělé případy kardiogenního šoku či dysfunkce levé komory spojeny s degranulací HES buněk po zahájení léčby imatinibem. Dle hlášení byl stav při podávání systémových kortikosteroidů, zavedení

opatření k podpoře cirkulace a dočasném vysazení imatinibu reverzibilní. Protože byly při podávání imatinibu hlášeny méně časté kardiální nežádoucí účinky, 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 může 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 zvládnání 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 doporučena úprava klinicky významné dehydratace a léčba vysokých hladin kyseliny močové z důvodu možného výskytu syndromu nádorového rozpadu (viz bod 4.8).

Reaktivace hepatitidy B

U pacientů, kteří jsou chronickými nosiči viru hepatitidy B, dochází k její 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 odborníky na onemocnění jater a léčbu hepatitidy B. Nosiči HBV, kteří potřebují léčbu imatinibem, mají být po celou dobu léčby i 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 poučeni, aby používali prostředky jako ochranný oděv a opalovací krém s vysokým ochranným faktorem proti slunečnímu záření.

Trombotická mikroangiopatie

Inhibitory tyrosinkinázy BCR-ABL jsou spojovány s výskytem trombotické mikroangiopatie (TMA), včetně jednotlivých případů souvisejících s imatinibem (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 renální nedostatečností se má podávat minimální zahajovací dávka. Pacienti s těžkou renální nedostatečností mají být léčeni s opatrností. Pokud není dávka imatinibu tolerována, může být snížena (viz body 4.2 a 5.2).

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

Pediatrická populace

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé látky, které mohou zvyšovat koncentraci imatinibu v plazmě

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

Léčivé látky, které mohou snižovat koncentraci imatinibu v plazmě

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

Léčivé látky, jejichž koncentrace v plazmě může být ovlivněna imatinibem

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

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

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

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

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

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

U pacientů s Ph+ ALL existují klinické zkušenosti souběžného podávání imatinibu a chemoterapie (viz bod 5.1), avšak lékové interakce mezi imatinibem a chemoterapeutickými režimy nejsou dobře známy. Nežádoucí účinky imatinibu, jako např. jaterní toxicita, myelosuprese nebo jiné, se mohou zvyšovat a bylo hlášeno, že souběžné užívání s L-asparaginázou může 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 během léčby a nejméně 15 dnů po ukončení léčby imatinibem používaly účinnou antikoncepci.

Těhotenství

K dispozici jsou omezené údaje o podávání imatinibu těhotným ženám. Po uvedení přípravku na trh byly u žen užívajících imatinib hlášeny případy spontánních potratů a vrozených vad u narozených dětí. Studie na zvířatech však prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3) a 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 může být vylučován do lidského 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 během léčby a nejméně 15 dnů po ukončení léčby imatinibem kojit.

Fertilita

V neklinických studiích nebyla fertilita samců a samic potkanů 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

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

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

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

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

Přehled nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky, které se vyskytly častěji než v ojedinělých případech, jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Kategorie četností výskytu jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10000$), 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, sepse
<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 imunitního systému	
<i>Není známo</i>	Anafylaktický šok*
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 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, papiloedém
<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, hematom, subdurální hematom, periferní chlad, hypotenze, Raynaudův fenomén
<i>Není známo</i>	Trombóza/embolie*
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
<i>Časté</i>	Dušnost, krvácení z nosu, kašel
<i>Méně časté</i>	Pleurální výpotek ⁵ , laryngofaryngeální 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, gastroezofageální 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, zánětlivé onemocnění střev
<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, lupénka, purpura, hyperpigmentace kůže, výsev puchýřů, panikulitida ¹²
<i>Vzácné</i>	Akutní febrilní neutrofilní dermatóza (Sweetův syndrom), ztráta barvy nehtů, angioneurotický edém, vezikulární vyrážka, multiformní erytém, leukocytoklastická vaskulitida, Stevensův-Johnsonův syndrom, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP), pemphigus*
<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, osteonekróza*
<i>Vzácné</i>	Svalová slabost, artritida, rabdomyolýza/myopatie
<i>Není známo</i>	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/hemoragické cysty na vaječnicích

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
<i>Velmi časté</i>	Zadržování tekutin a edém, 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 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 reakcí byly hlášeny zejména po uvedení imatinibu na trh. Jsou zde zahrnuta spontánní hlášení nežádoucích účinků a také závažné nežádoucí účinky z pokračujících studií, programů rozšířeného přístupu k léčivému přípravku, studií klinické farmakologie a výzkumných studií v dosud neschválených indikacích. Protože tyto reakce jsou hlášeny z populace neurčitého rozsahu, není vždy možné spolehlivě odhadnout jejich četnost výskytu nebo stanovit kauzální vztah vůči expozici imatinibem.

- 1 Pneumonie byla nejčastěji hlášena u pacientů s transformovanou CML a u pacientů s GIST.
- 2 Bolest hlavy byla nejčastější u pacientů s GIST.
- 3 Na podkladě hodnocení pacientoroků byly srdeční příhody včetně městnavého srdečního selhání pozorovány častěji u pacientů s transformovanou CML než u pacientů s chronickou CML.
- 4 Zrudnutí bylo nejčastější u pacientů s GIST a krvácení (hematomy, hemoragie) bylo nejčastější u pacientů s GIST a s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC).
- 5 Pleurální výpotek byl častěji hlášen u pacientů s GIST a u pacientů s transformovanou CML (CML-AP a CML-BC) než u pacientů s chronickou CML.
- 6+7 Bolesti břicha a gastrointestinální krvácení byly nejčastěji pozorovány u pacientů s GIST.
- 8 Bylo hlášeno několik fatálních případů jaterního selhání a jaterních nekróz.
- 9 Po uvedení na trh byla hlášena muskuloskeletální bolest, a to během nebo po ukončení léčby imatinibem.
- 10 Muskuloskeletární 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 komorbiditami stavů.
- 12 Včetně erythema nodosum.

Změny hodnot laboratorních vyšetření

Hematologie

U CML byly cytopenie, zvláště neutropenie a trombocytopenie, shodným nálezem ve všech studiích, s náznakem vyššího výskytu při vysokých dávkách ≥ 750 mg (studie fáze I). Výskyt cytopenií byl však jasně závislý na stadiu onemocnění. Frekvence výskytu stupně 3 nebo 4 neutropenií ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) a trombocytopenií (počet trombocytů $< 50 \times 10^9/l$) byly 4x až 6x častější v blastické krizi a akcelerované fázi onemocnění (59–64 % pro neutropenii a 44–63 % pro trombocytopenii) ve srovnání s nově diagnostikovanými pacienty s chronickou fází CML (16,7 % neutropenií a 8,9 % trombocytopenií). U nově diagnostikovaných pacientů s chronickou fází CML byl stupeň 4 neutropenie ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) pozorován u 3,6 % a trombocytopenie (počet trombocytů $< 10 \times 10^9/l$) u < 1 % pacientů. Medián trvání neutropenie byl obvykle v rozmezí od 2 do 3 týdnů a medián trvání trombocytopenie 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 metastazujícím GIST byl popsán stupeň 3 anemie u 5,4 % a stupeň 4 u 0,7 % pacientů, které mohly souviset, alespoň u některých pacientů, s gastrointestinálním krvácením nebo krvácením do nádoru. Stupeň 3 neutropenie byl pozorován u 7,5 % pacientů a stupeň

4 u 2,7 % pacientů a stupeň 3 trombocytopenie byl u 0,7 % pacientů. U žádného pacienta se nevyvinul stupeň 4 trombocytopenie. Snížení počtu leukocytů a neutrofilů se objevilo hlavně během prvních šesti týdnů léčby, potom zůstávaly hodnoty relativně stabilní.

Biochemie

Závažné zvýšení hodnot transamináz (< 5 %) nebo bilirubinu (< 1 %) bylo pozorováno u pacientů s CML a obvykle je bylo možné zvládnout snížením dávky nebo 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 (alaninaminotransferázy) stupně 3 nebo 4 u 6,8 % a zvýšení AST (aspartátaminotransferázy) stupně 3 nebo 4 u 4,8 %. Zvýšení bilirubinu bylo méně než 3 %.

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

Popis vybraných nežádoucích účinků

Reaktivace hepatitidy B

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

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

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

Dávka 1800 až 3200 mg (až 3200 mg denně po dobu 6 dnů): Slabost, myalgie, zvýšená hodnota kreatinfosfokinázy, zvýšená hodnota bilirubinu, gastrointestinální bolest.

Dávka 6400 mg (jednotlivá dávka): V literatuře hlášený případ jednoho pacienta, u kterého se objevila nausea, zvracení, bolest břicha, pyrexie, otok obličeje, snížený počet neutrofilů, zvýšení hodnot transamináz.

Dávka 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, tyrosinkinázové inhibitory BCR-ABL, ATC kód: L01EA01

Mechanismus účinku

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

Farmakodynamické účinky

Imatinib je inhibitor tyrosinkinázy, který účinně inhibuje BCR-ABL tyrosinkinázu *in vitro*, na buněčné úrovni i *in vivo*. Látka selektivně inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu u BCR-ABL pozitivních buněčných linií, stejně jako u nových 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 růstový faktor destiček (PDGF, platelet-derived growth factor), PDGF-R, růstový faktor kmenových buněk, c-Kit a inhibuje buněčné pochody zprostředkované PDGF a SCF. *In vitro* imatinib inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu v gastrointestinálních stromálních nádorových buňkách (GIST), které mají schopnost aktivovat *kit* mutaci. Konstitutivní aktivace receptorů pro PDGF či ABL proteinu tyrosinkinázy jako následek spojení rozdílných partnerských proteinů či konstitutivní produkce PDGF zřejmě hrají roli v patogenezi MDS/MPD, HES/CEL a DFSP. Imatinib inhibuje signalizaci a proliferaci buněk ovlivňovaných porušenou regulací aktivity PDGFR a ABL kinázy.

Klinické studie u chronické myeloidní leukemie

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

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

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 (chybějící kompletní hematologická odpověď (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

lčeni dávkou 400 mg denně. V rameni s IFN byli pacienti lčeni s cílovou dávkou IFN 5 MIU/m²/den subkutánně v kombinaci se subkutánním podáním Ara-C 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 ve druhé linii byl 64 měsíců v rameni s imatinibem. Souhrnně u pacientů lčených imatinibem v první linii byla průměrná podávaná denní dávka 406 ± 76 mg. Primárním cílovým parametrem účinnosti ve studii bylo přežití bez progresse onemocnění.

Progrese byla definována jako jakákoliv z následujících událostí: progresse 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 Odpověď na léčbu ve studii u nově diagnostikované CML (84měsíční data)

(Nejlepší výskyt odpovědi)	Imatinib n=553	IFN+Ara-C n=553
Hematologická odpověď		
Výskyt CHR n (%)	534 (96,6 %)*	313 (56,6 %)*
[95 % CI]	[94,7 %, 97,9 %]	[52,4 %, 60,8 %]
Cytogenetická odpověď		
Velká odpověď n (%)	490 (88,6 %)*	129 (23,3 %)*
[95 % CI]	[85,7 %, 91,1 %]	[19,9 %, 27,1 %]
Kompletní CyR n (%)	456 (82,5 %)*	64 (11,6 %)*
Parciální CyR n (%)	34 (6,1 %)	65 (11,8 %)
Molekulární odpověď**		
Velká odpověď ve 12. měsíci (%)	153/305 = 50,2 %	8/83 = 9,6 %
Velká odpověď ve 24. měsíci (%)	73/104 = 70,2 %	3/12 = 25 %
Velká odpověď v 84. měsíci (%)	102/116 = 87,9 %	3/4 = 75 %
* p<0,001, Fischerův test významnosti		
** procenta molekulární odpovědi jsou založená na dostupných vzorcích		
Kritéria hematologické odpovědi (všechny odpovědi byly potvrzeny po ≥ 4 týdnech:		
Leukocyty < 10 x 10 ⁹ /l, trombocyty < 450 x 10 ⁹ /l, myelocyty+metamyelocyty < 5 % v krvi, žádné blasty a promyelocyty v krvi, basofily < 20 %, žádné extramedulární postižení		
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 ≥ 3logaritmové 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 cenzorovány 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 progresse: 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 leukocytů 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 progresse 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 progresse 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 progresse v 84. měsíci byl 81,2 % v rameni s imatinibem a 60,6 % u kontrolní skupiny ($p < 0,001$). Roční výskyt progresse 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 progresse do akcelerované fáze/blastické krize, bylo bez progresse do pokročilé CML v 84. měsíci pouze 81 % pacientů bez MCyR ve 12. měsíci ($p < 0,001$ celkově, $p = 0,25$ mezi CCyR a PCyR). U pacientů s nejméně 3log redukcí BCR-ABL transkriptů ve 12. měsíci léčby byla pravděpodobnost setrvání bez progresse do akcelerované fáze/blastické krize v 84. měsíci 99 %. Podobná zjištění byla shledána v analýze 18 měsíců léčby.

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

Chronická fáze, selhání léčby interferonem: Celkem 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 dřeně a krve, ale bez úplné obnovy periferní krve jako při kompletní odpovědi), nebo návrat do chronické fáze CML. Potvrzené hematologické odpovědi bylo dosaženo u 71,5 % pacientů (tabulka 3). Důležité je, že 27,7 % pacientů dosáhlo také velké 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. Celkem 95 (37 %) pacientů mělo předchozí chemoterapii buď pro akcelerovanou fází nebo blastickou krizí („předléčení pacienti“), zatímco 165 (63 %) pacientů nebylo dosud léčeno („neléčení pacienti“). Léčba prvních 37 pacientů byla zahájena dávkou 400 mg, následně byl protokol doplněn a 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 odpovědi byl vyšší u pacientů léčených dávkou 600 mg (33 %) ve srovnání s pacienty, kteří dostávali dávku 400 mg (16 %, $p=0,0220$). Aktuální odhadovaný medián přežití dříve neléčených pacientů byl 7,7 měsíců a předléčených pacientů byl 4,7 měsíců.

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

Tabulka 3 Odpověď ve studii dospělých pacientů s CML

	Studie 0110 37měsíční data Chronická fáze, IFN selhání ($n=532$)	Studie 0109 40,5měsíční data Akcelerovaná fáze ($n=235$)	Studie 0102 38měsíční data Myeloidní blastická krize ($n=260$)
	% pacientů (CI _{95%})		
Hematologická odpověď ¹	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 % (43 %) [38,6-47,2]	20 % (16 %) [11,3-21,0]	7 % (2 %) [0,6-4,4]
Parciální	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 studie 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 $\geq 20 \times 10^9/l$ (pouze 0102 a 0109)			
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 (bone marrow), PB = periferní krev (peripheral blood)			
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 cytogenetickým hodnocením kostní dřeně provedeným nejméně jeden měsíc po počátečním vyšetření kostní dřeně.

Pediatrická populace

Do studie fáze I zvyšování dávky bylo zahrnuto celkem 26 pediatrických pacientů ve věku < 18 let buď s chronickou fází CML (n=11) nebo CML v blastické krizi nebo Ph+ akutními leukemiemi (n=15). Byla to populace silně předléčených pacientů, protože 46 % bylo dříve léčeno transplantací kostní dřeně 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 přerušování při absenci dávky limitující toxicity. Léčba imatinibem vyvolala rychlou odpověď u nově diagnostikovaných dětských pacientů s CML s CHR 78 % po 8 týdnech léčby. Vysoký výskyt CHR byl doprovázen rozvojem kompletní cytogenetické odpovědi (CCyR) u 65 %, což je srovnatelné s výsledky pozorovanými u dospělých pacientů. Dodatečně byla parciální cytogenetická odpověď (PCyR) pozorována u 16 %, McyR 81 %. U většiny pacientů, kteří dosáhli kompletní cytogenetické odpovědi (CCyR), se CCyR vyvinula mezi 3. a 10. měsícem léčby s mediánem času do dosažení odpovědi 5,6 měsíců podle Kaplan-Meierova odhadu.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s imatinibem u všech podskupin pediatrické populace s Philadelphia chromozom pozitivní (translokace BCR-ABL) chronickou myeloidní leukémií (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 oproti indukční chemoterapii 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 na základě designu studie očekávalo, 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 popsány 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/m² perorálně, dny 1-5;

	CP 200 mg/m ² i.v., dny 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekálně, den 1
Indukce remise	DEX 10 mg/m ² perorálně, dny 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dny 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 h), dny 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) den 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., dny 22-25, 29-32
Konsolidační terapie I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), dny 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² perorálně, dny 1-20
Konsolidační terapie II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dny 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), dny 1-5
Studie AAU02	
Indukční terapie (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	daunorubicin 30 mg/m ² i.v., dny 1-3, 15-16; VCR 2 mg celková dávka i.v., dny 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dny 1, 8; prednison 60 mg/m ² perorálně, dny 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² perorálně, dny 1-28; MTX 15 mg intratekálně, dny 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekálně, dny 1, 8, 15, 22; methylprednisolon 40 mg intratekálně, dny 1, 8, 15, 22
Konsolidace (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1 000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h), dny 1-4; mitoxantron 10 mg/m ² i.v. dny 3-5; MTX 15 mg intratekálně, den 1; methylprednisolon 40 mg intratekálně, den 1
Studie ADE04	
Prefáze	DEX 10 mg/m ² perorálně, dny 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dny 3-5; MTX 15 mg intratekálně, den 1
Indukční terapie I	DEX 10 mg/m ² perorálně, dny 1-5; VCR 2 mg i.v., dny 6, 13, 20; daunorubicin 45 mg/m ² i.v., dny 6-7, 13-14
Indukční terapie II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), dny 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dny 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² perorálně, dny 26-46
Konsolidační terapie	DEX 10 mg/m ² perorálně, dny 1-5; vindesin 3 mg/m ² i.v., den 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h), dny 1; etoposid 250 mg/m ² i.v. (1 h) dny 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), dny 1-3; vinkristin 1,3 mg/m ² i.v., dny 1, 8, 15, 21; prednisolon 60 mg/m ² /den perorálně
Konsolidační terapie	alternativní chemoterapeutický postup: vysoká dávka chemoterapie s MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), den 1, a Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), dny 2-3, po 4 cyklech
Udržovací terapie	VCR 1,3 g/m ² i.v., den 1; prednisolon 60 mg/m ² perorálně, dny 1-5
Studie AUS01	
Indukční-konsolidační terapie	hyper-CVAD režim: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), dny 1-3; vinkristin 2 mg i.v., dny 4, 11; doxorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 h), dny 4; DEX 40 mg/den po dny 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), dny 2-3 (celkově 8 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; q 12 h: každých 12 hodin

Pediatriká populace

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

Tabulka 5 Chemoterapeutický režim používaný ve studii I2301 v kombinaci s imatinibem

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

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

G-CSF = stimulační faktor pro granulocytární řadu leukocytů, VP-16 = etoposid, MTX = methotrexát, i.v. = intravenózní, s.c. = subkutánní, i.t. = intratekální, p.o. = perorální, i.m. = intramuskulární, ARA-C = cytarabin, CPM = cyklofosfamid, VCR = vinkristin, DEX = dexamethason, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E.Coli L-ASP = L-asparagináza, PEG-ASP = PEG asparagináza, MESNA = natrium-2-sulfanylethan -1- sulfonát, iii = nebo pokud je hladina MTX do < 0,1 µM, q3h= každé 3 hodiny, q6h = každých 6 hodin, q2h = každých 12 hodin, Gy = Gray

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

Relabující/refrakterní Ph+ ALL: Při podávání imatinibu v monoterapii pacientům s relabující/refrakterní Ph+ ALL bylo dosaženo ve skupině 53 hodnotitelných pacientů z celkového počtu 411 pacientů hematologické odpovědi ve 30 % (v 9 % kompletní) a velké cytogenetické odpovědi ve 23 % (upozornění – z celkového počtu 411 pacientů bylo 353 pacientů léčeno v rámci programu rozšířeného přístupu k léčbě bez sběru dat primární odpovědi). Medián trvání doby do progresu u celkové populace 411 pacientů s relabující/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 rozsahu hematologické a cytogenetické odpovědi. Neexistují žádné kontrolované studie, které by prokázaly klinický prospěch nebo zvýšené přežití. V otevřené, multicentrické klinické studii fáze II (studie B2225) byl imatinib zkoušen u různých populací pacientů s život ohrožujícími onemocněními spojenými s aktivitou ABL, Kit nebo PDGFR tyrosinkináz. Do této studie bylo zařazeno 7 pacientů s MDS/MPD, kteří byli léčeni imatinibem 400 mg denně. U tří pacientů byla přítomna kompletní hematologická odpověď (CHR) a jeden pacient dosáhl parciální hematologické odpovědi (PHR). V době původní analýzy tři ze čtyř pacientů s detekovanými mutacemi genu PDGFR dosáhli hematologické odpovědi (2 CHR a 1 PHR). Věk těchto pacientů byl v rozmezí od 20 do 72 let.

Observační registr (studie L2401) byl proveden s cílem shromáždit data týkající se dlouhodobé bezpečnosti a účinnosti u pacientů trpících myeloproliferativním onemocněním s přeskupením PDG- 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 po dobu 7,2 let (rozmezí 0,1 až 12,7 let). Vzhledem k observační povaze registru byly k dispozici hematologické hodnoty získané od 22, cytogenetické hodnoty od 9 a molekulární hodnoty 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 odpovědí pro CHR je 20/22 (90,9 %), pro CCyR 9/9 (100 %) a pro MR 11/17 (64,7 %).

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

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů s MDS/MPD nebyly provedeny kontrolované klinické studie. Ve 4 publikacích bylo hlášeno 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.

Pediatriká populace

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

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

Primární průkaz účinnosti byl založen na 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 odpověď nádoru ve studii STIB2222 (GIST)

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

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

Ve dvou klinických studiích (studie B2222 a studie S0033) byla denní dávka imatinibu zvyšována na 800 mg u pacientů, u kterých onemocnění progredovalo při nižších denních dávkách 400 nebo 600 mg. Denní dávka byla zvýšena na 800 mg u celkově 103 pacientů; 6 pacientů dosáhlo po zvýšení

dávky částečné odpovědi a u 21 pacientů došlo ke stabilizaci onemocnění, což představuje klinický prospěch 26 %. Z dostupných bezpečnostních dat nevyplývá, že by zvýšení dávky na 800 mg denně u pacientů s progresí onemocnění při nižších dávkách 400 mg nebo 600 mg denně mělo vliv na bezpečnostní profil imatinibu.

Klinické studie u adjuvantní léčby GIST

Imatinib byl studován v adjuvantní léčbě v multicentrické, dvojité slepé, prospektivní, placebem kontrolované studii fáze III (Z9001), která zahrnovala 773 pacientů. Věkové rozmezí pacientů bylo 18 až 91 let. Byli zařazeni pacienti s histologickou diagnózou primárního GIST s imunochemicky potvrzenou expresí Kit proteinu a velikostí nádoru ≥ 3 cm v maximálním rozměru, s úplnou makroskopickou resekci primárního GIST během 14-70 dnů před zařazením do studie. Po resekci primárního GIST byli pacienti randomizováni do jednoho ze dvou ramen: imatinib podávaný v dávce 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]); (relativní riziko = 0,398 [0,259 – 0,610], $p < 0,0001$). Po jednom roce byl celkový RFS významně lepší pro imatinib (97,7 %) oproti placebo (82,3 %), ($p < 0,0001$). Riziko recidivy onemocnění tak bylo sníženo o přibližně 89 % v porovnání s placebem (relativní riziko = 0,113 [0,049 – 0,264]).

Riziko recidivy u pacientů po operaci primárního GIST nádoru bylo retrospektivně vyhodnoceno na základě těchto prognostických faktorů: velikost nádoru, mitotický index, umístění nádoru. Hodnoty mitotického indexu byly dostupné pro 556 ze 713 pacientů intention-to-treat (ITT) populace. Výsledky analýzy podskupin podle klasifikace rizika Národního ústavu zdraví USA (NIH) a Ústavu patologie ozbrojených sil USA (AFIP) jsou shrnuty v tabulce 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 a 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	
NIH	Nízké	29,5	0/86 vs 2/90	NE	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	NE	100 vs 98,1	100 vs 93,0		
	Nízké	25,0	2/70 vs 0/69	NE	100 vs 100	97,8 vs. 100		
	Střední	24,6	2/70 vs 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs 90,8	97,9 vs 73,3		
	Vysoké	29,7	16/84 vs 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs 56,1	79,9 vs 41,5		

* včetně follow-up periody; NE – nelze určit

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

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

Celkem 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).

Kromě toho 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).

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

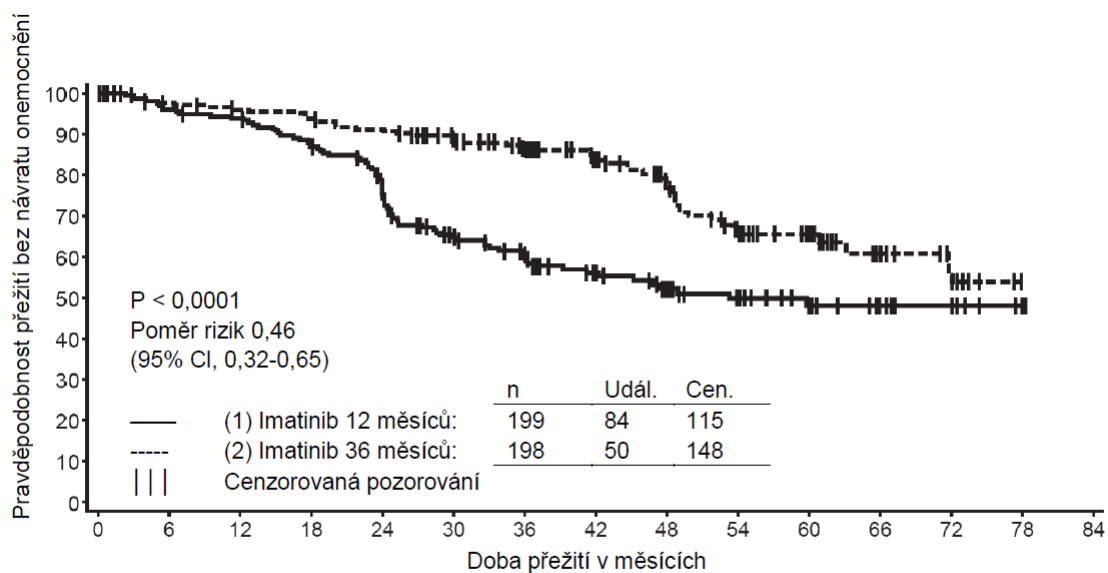
Celkový počet úmrtí byl 25 v rameni s 12měsíční léčbou a 12 v rameni s 36měsíční léčbou.

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

Tabulka 8 12měsíční a 36měsíční léčba 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)

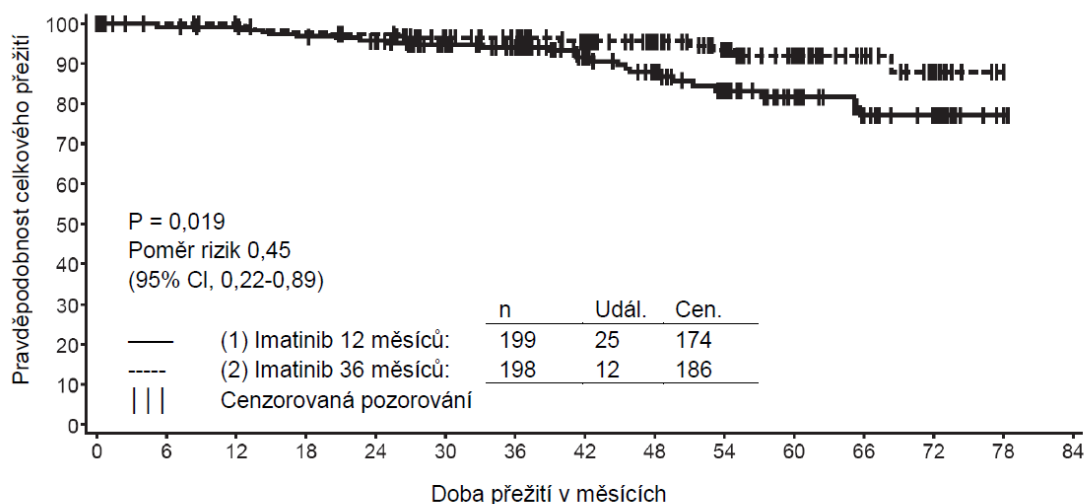
Obrázek 1 Odhad primárního přežití bez návratu onemocnění podle Kaplan-Meiera (ITT populace)



V riziku: Události

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

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



V riziku: Události

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

Pediatriká populace

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

Klinické studie u DFSP

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

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

Pediatrická populace

U pediatrických pacientů s DFSP nebyly provedeny kontrolované klinické studie. Ve 3 publikacích bylo hlášeno 5 pacientů s DFSP a přeskupením 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 v plazmě byl analyzován 1. a 7. nebo 28. den, kdy koncentrace v plazmě dosáhla rovnovážného stavu.

Absorpce

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

Distribuce

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

Biotransformace

Hlavním cirkulujícím metabolitem je u člověka N-demetylovaný derivát piperazinu, který měl *in vitro* podobnou účinnost jako mateřská látka. Zjištěná plazmatická AUC tohoto metabolitu byla pouze 16 % z 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, V penicilin) pouze erythromycin (IC₅₀ 50 μmol) a flukonazol (IC₅₀ 118 μmol) 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 μmol). 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 sloučeniny po perorálním podání ^{14}C -značeného imatinibu bylo přibližně 81 % dávky nalezeno v průběhu 7 dnů ve stolici (68 % dávky) a v moči (13 % dávky). V nezměněné formě bylo vyloučeno 25 % dávky (5 % močí, 20 % stolicí), zbytek činily metabolity.

Linearita/nelinearita

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 po perorálním podání lineární a závislé na dávce v rozmezí dávek 25-1 000 mg imatinibu. 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 leukocytů vedly ke snížení CL/f. Tato souvislost však není dostatečně výrazná, aby opravňovala k úpravě dávkování. V této skupině pacientů může přítomnost metastáz v játrech mít za následek jaterní insuficienci a redukci metabolismu.

Populační farmakokinetika

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

Pediatriká populace

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 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 zvyšující se plochou povrchu těla (BSA). Po úpravě vlivu BSA neměly další demografické ukazatele, jako je věk, tělesná hmotnost a body mass index, klinicky významný vliv na expozici imatinibem. Analýzy potvrdily, že expozice imatinibem u pediatrických pacientů užívajících 260 mg/m² jednou denně (nepřevyšující 400 mg jednou denně) nebo 340 mg/m² jednou denně (nepřevyšující 600 mg jednou denně) byly podobné jako u dospělých pacientů, kteří užívali imatinib v dávce 400 mg nebo 600 mg jednou denně.

Porucha funkce ledvin

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).

Porucha funkce jater

Ačkoli výsledky farmakokinetických analýz ukázaly, že je zde značný rozdíl mezi jedinci, průměrná expozice imatinibu se u pacientů s různými stupni dysfunkce jater ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater nezvýšila (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 lehké až středně těžké 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 lehké až středně těžké 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 dusíku urey (BUN) a kreatininu v krvi. U potkanů byla po dávkách ≥ 6 mg/kg ve 13týdenní studii pozorována hyperplazie přechodového epitelu renální papily a močového měchýře, beze změn parametrů v séru nebo moči. Při chronické léčbě imatinibem byl pozorován četnější výskyt oportunních infekcí.

Ve 39týdenní studii u opic nebyla při nejnižší dávce 15 mg/kg, odpovídající přibližně jedné třetině maximální dávky 800 mg u člověka stanovené podle plochy 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), *in vitro* na savcích buňkách (myší lymfomové buňky) ani ve studiích *in vivo* u potkanů nebyla mikronukleárním testem zjištěna genotoxicita imatinibu. Pozitivní genotoxický účinek imatinibu byl zjištěn v testu *in vitro* na savcích buňkách (ovariální buňky křečička čínské) na klastogenitu (chromozomální aberaci) za přítomnosti metabolické aktivace. Dva meziproducty výrobního procesu, které jsou také přítomny ve finálním přípravku, měly pozitivní Amesův test na mutagenitu. Jeden z těchto meziproductů byl také pozitivní při testování na myších lymfomových buňkách.

Ve studii fertility byl u samic potkanů, kterým byla po dobu 70 dnů před pářením podávána dávka 60 mg/kg přibližně odpovídající maximální klinické dávce 800 mg/den stanovené podle plochy tělesného povrchu, zjištěn úbytek hmotnosti varlat a nadvarlat a sníženo procento pohyblivých spermií. Tento účinek nebyl pozorován při dávkách ≤ 20 mg/kg. Lehké až středně těžké snížení spermatogeneze bylo také pozorováno u psů po perorálních dávkách ≥ 30 mg/kg. Pokud byl imatinib podáván samicím potkanů 14 dnů před pářením 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 vaginy. 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 splňujících kritéria pro prepuciální separaci byl mírně 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 redukcii 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 žádné nové cílové orgány ve srovnání se zjištěnými cílovými orgány u dospělých potkanů. V toxikologické studii zaměřené na juvenilní jedince byly pozorovány účinky na růst, zpoždění otevření vaginy a oddělení předkožky při přibližně 0,3 až 2násobku průměrné pediatrické expozice při nejvyšší doporučené dávce 340 mg/m². Dále byla u juvenilních zvířat (ve fázi odstavení) zjištěna mortalita při přibližně 2násobku průměrné pediatrické expozice při nejvyšší doporučené dávce 340 mg/m².

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

Byly zaznamenány případy vzniku papilomů/karcinomů prepuciální/klitoridální žlázy při dávkách 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 NOEL byla bezpečná dávka 15 mg/kg/den. Renální adenom/karcinom a papilom močového měchýře a uretry, adenokarcinomy tenkého střeva, adenomy přišitých tělísek, benigní a maligní medulární tumory nadledvin a papilomy/karcinomy nesekretorické části žaludku byly pozorovány při dávkách 60 mg/kg/den, což představuje přibližně 1,7- nebo 1násobek dávky 400 mg/den běžně užívané u člověka (podle AUC) nebo dávky 800 mg/den běžně užívané u člověka, a 1,2násobek dávky 340 mg/m²/den u dětí (podle AUC). Dle hodnocení 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 u některých zvířat k příznakům srdeční insuficience.

Posouzení rizika pro životní prostředí

Léčivá látka imatinib představuje environmentální ohrožení pro organismy v sedimentu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky

Mikrokystalická celulóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Krospovidon
Mastek
Magnesium-stearát

Tvrdá želatinová tobolka (tělo a víčko)

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

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tobolky jsou baleny v PVC/PVDC/hliníkových blistrech.

10 tobolek v blistru.

Velikost balení: 60 nebo 120 tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AS GRINDEKS.

Krustpils iela 53, Rīga, LV-1057, Lotyšsko

Tel: +371 67083205

Fax: +371 67083505

E-mail: grindeks@grindeks.lv

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

44/511/20-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 1. 7. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

5. 1. 2023