

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Imatinib medac 100 mg tvrdé tobolky  
Imatinib medac 400 mg tvrdé tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Imatinib medac 100 mg tvrdé tobolky  
Jedna tvrdá tobolka obsahuje imatinibum 100 mg (jako imatinibi mesilas).

Imatinib medac 400 mg tvrdé tobolky  
Jedna tvrdá tobolka obsahuje imatinibum 400mg (jako imatinibi mesilas).

### Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem:

Imatinib medac 100 mg tvrdé tobolky  
Jedna tvrdá tobolka obsahuje 12,518 mg monohydrátu laktózy.

Imatinib medac 400 mg tvrdé tobolky  
Jedna tvrdá tobolka obsahuje 50,072 mg monohydrátu laktózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Tvrdá tobolka

Imatinib medac 100 mg tvrdé tobolky  
Tvrdé tobolky velikosti „3“ s oranžovým tělem a víčkem.

Imatinib medac 400 mg tvrdé tobolky  
Tvrdé tobolky velikosti „00“ s tělem a víčkem karamelové barvy.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Imatinib medac je indikován k léčbě:

- pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom (bcr–abl) pozitivní (Ph+) chronickou myeloidní leukemií (CML), u kterých není transplantace kostní dřeně považována za léčbu první volby.
- pediatrických pacientů s Ph+ CML v chronické fázi onemocnění, u kterých selhala léčba interferonem–alfa, nebo kteří jsou v akcelerované fázi onemocnění.
- dospělých a pediatrických pacientů s Ph+ CML, kteří jsou v blastické krizi.
- dospělých a pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou Philadelphia chromozom (bcr–abl) pozitivní (Ph+) chronickou myeloidní leukemií (Ph+ ALL) doplněnou chemoterapií.
- dospělých pacientů s relabující 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 se syndromem pokročilé hypereozinofilie (HES) a/nebo chronickou eozinofilní leukemií (CEL) s přeskupením FIP1L1–PDGFR $\alpha$ .
- dospělých pacientů s neresekovatelným dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) a dospělých pacientů s rekurentním a/nebo metastazujícím DFSP, kteří nejsou způsobilí operace.

Účinek imatinibu na výsledek transplantace kostní dřeně nebyl stanoven.

U dospělých a pediatrických pacientů je účinnost imatinibu podle výskytu celkové hematologické a cytogenetické odpovědi a přežívání bez progresu onemocnění u CML, podle výskytu hematologické a cytogenetické odpovědi u Ph+ ALL, MDS/MPD, podle výskytu hematologické odpovědi u HES/CEL a podle výskytu objektivní odpovědi u dospělých pacientů s inoperabilním a/nebo metastazujícím DFSP. Zkušenosti s imatinibem u pacientů s MDS/MPD v souvislosti 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.

Pro dávky 400 mg a více (viz doporučené dávkování níže) jsou k dispozici 400mg tablety (nedělitelné).

Předepsaná dávka má být podávána perorálně s jídlem a zapíjena velkou sklenicí vody, aby se minimalizovalo riziko gastrointestinálního dráždění. 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.

Pacientům (dětem), kteří nemohou polykat celé tablety, je možné naředit celý obsah tablety ve sklenici neperlivé vody nebo v jablečném džusu.

### Dávkování u CML u dospělých pacientů

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

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

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

### Dávkování u CML u dětských pacientů

Dávkování pro dětské pacienty má být stanoveno podle tělesného povrchu ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Dávka  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  denně se doporučuje u dětských pacientů s chronickou fází CML nebo v pokročilé fázi CML (nepřekročit celkovou dávku 800 mg). Zrychlená fáze je fáze mezi chronickou fází a vypuknutím blastické krize. Je považována za první projev odolnosti vůči terapii. Léčbu lze podávat jednou denně nebo může být celková denní dávka rozdělena do dvou částí – jedna se podává ráno a druhá večer. Doporučené dávkování je v současnosti založeno na malém počtu pediatrických pacientů (viz body 5.1 a 5.2). S léčbou dětí do 2 let věku nejsou zkušenosti.

Je možno uvažovat o zvýšení dávky z  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  denně na  $570 \text{ mg}/\text{m}^2$  denně (nepřekročit celkovou dávku 800 mg) při absenci závažných nežádoucích účinků nebo závažné neutropenie či trombocytopenie nesouvisející s leukemií za následujících okolností: při progresi onemocnění (kdykoliv); pokud nebylo alespoň po 3 měsících léčby dosaženo uspokojivé hematologické odpovědi; pokud nebylo po 12 měsících léčby dosaženo cytogenetické odpovědi; nebo při ztrátě předtím

dosažené hematologické a/nebo cytogenetické odpovědi. Při zvyšování podávané dávky mají být pacienti pečlivě sledováni pro možnost zvýšeného výskytu nežádoucích účinků při vyšších dávkách.

#### Dávkování u Ph+ ALL u dospělých pacientů

U dospělých pacientů s Ph+ ALL je doporučená dávka imatinibu 600 mg/den. Na všechny fáze léčby má dohlížet hematologové se zkušenostmi v léčbě tohoto onemocnění.

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

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

#### Dávkování u Ph+ ALL u dětí

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

#### Dávkování u MDS/MPD u dospělých pacientů

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

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

#### Dávkování u HES/CEL u dospělých pacientů

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

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

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

#### Dávkování u DFSP u dospělých pacientů

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

#### Úprava dávkování pro nežádoucí účinky u všech indikací u dospělých a dětských pacientů

##### *Nehematologické nežádoucí účinky*

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

Při zvýšení hladiny bilirubinu  $> 3$ násobek stanoveného horního limitu normálu (IULN) nebo při zvýšení hladin jaterních transamináz  $> 5$ násobek IULN má být léčba imatinibem přerušena, dokud se hladiny bilirubinu nevrátí k  $< 1,5$ násobku IULN a hladiny transamináz k  $< 2,5$ násobku IULN. Léčba imatinibem potom může pokračovat nižšími denními dávkami.

U dospělých má být dávka snížena ze 400 mg na 300 mg nebo ze 600 mg na 400 mg nebo z 800 mg na 600 mg a u dětských pacientů ze  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  na  $260 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{den}$ .

##### *Hematologické nežádoucí účinky*

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

Úprava dávkování při neutropenii nebo trombocytopenii:

| Terapeutické indikace   | Neutropenie nebo trombocytopenie  | Změna dávkování  |
|---|---|--|
| HES/CEL (zahajovací dávka 100 mg)   | ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l<br>a/nebo<br>trombocyty < 50 x 10 <sup>9</sup> /l              | 1. Přerušete podávání imatinibu, dokud není ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l a trombocyty ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l.<br>2. Obnovte léčbu imatinibem na úroveň předchozí dávky (tj. před závažnými nežádoucími účinky).   |
| Chronická fáze CML, MDS/MPD (zahajovací dávka 400 mg)<br>HES/CEL (v dávce 400 mg) | ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l<br>a/nebo<br>trombocyty < 50 x 10 <sup>9</sup> /l              | 1. Přerušete podávání imatinibu, dokud není ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l a trombocyty ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l.<br>2. Obnovte léčbu imatinibem na úroveň předchozí dávky (tj. před závažnými nežádoucími účinky).<br>3. V případě opakování ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l a/nebo trombocytů < 50 x 10 <sup>9</sup> /l opakujte krok 1 a léčbu imatinibem obnovte sníženou dávkou 300 mg.   |
| Chronická fáze CML u dětí (dávka 340 mg/m <sup>2</sup> )                          | ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l<br>a/nebo<br>trombocyty < 50 x 10 <sup>9</sup> /l              | 1. Přerušete podávání imatinibu, dokud není ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l a trombocyty ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l.<br>2. Obnovte léčbu imatinibem na úroveň předchozí dávky (tj. před závažnými nežádoucími účinky).<br>3. V případě opakování ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l a/nebo trombocytů < 50 x 10 <sup>9</sup> /l opakujte krok 1 a léčbu imatinibem obnovte sníženou dávkou 260 mg/m <sup>2</sup> .   |
| Akcelerovaná fáze CML a blastická krize a Ph+ ALL (počáteční dávka 600 mg)        | <sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l<br>a/nebo<br>trombocyty < 10 x 10 <sup>9</sup> /l | 1. Zjistěte, zda cytopenie souvisí s leukemií (aspirací kostní dřeně nebo biopsií).<br>2. Pokud cytopenie nesouvisí s leukemií, snižte dávku imatinibu na 400 mg.<br>3. Pokud cytopenie přetrvává po 2 týdny, snižte dále dávku na 300 mg.<br>4. Pokud cytopenie přetrvává po 4 týdny a stále nesouvisí s leukemií, přerušete podávání imatinibu, dokud není ANC ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l a trombocyty ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /l, potom obnovte léčbu dávkou 300 mg. |

|   |   |  |
|---|---|--|
| Akcelerovaná fáze CML a blastická krize u dětí (počáteční dávka 340 mg/m <sup>2</sup> ) | <sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l<br>a/nebo<br>trombocyty < 10 x 10 <sup>9</sup> /l | 1. Zjistěte, zda cytopenie souvisí s leukemií (aspirací kostní dřeně nebo biopsií).<br>2. Pokud cytopenie nesouvisí s leukemií, snižte dávku imatinibu na 260 mg/m <sup>2</sup> .<br>3. Pokud cytopenie přetrvává po 2 týdny, snižte dále dávku na 200 mg/m <sup>2</sup> .<br>4. Pokud cytopenie přetrvává po 4 týdny a stále nesouvisí s leukemií, přerušete podávání imatinibu, dokud není ANC ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l a trombocyty ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /l, potom obnovte léčbu dávkou 200 mg/m <sup>2</sup> . |
| DFSP (při dávce 800 mg)   | ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l<br>a/nebo<br>trombocyty < 50 x 10 <sup>9</sup> /l              | 1. Přerušete podávání imatinibu, dokud není ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l a trombocyty ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l.<br>2. Obnovte léčbu imatinibem v dávce 600 mg.<br>3. V případě opakování ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l a/nebo trombocytů < 50 x 10 <sup>9</sup> /l opakujte krok 1 a léčbu imatinibem obnovte sníženou dávkou 400 mg.  |
| ANC = absolutní počet neutrofilů  |   |  |
| <sup>a</sup> výskyt alespoň po 1 měsíci léčby   |   |  |

### Zvláštní populace

*Použití u dětí:* Nejsou žádné zkušenosti s podáváním u dětí s CML mladších než 2 roky a u dětí s Ph+ALL mladších než 1 rok (viz bod 5.1). Zkušenosti u dětí s MDS/MPDa DFSP jsou velmi omezené. Neexistují žádné zkušenosti u dětí nebo dospívajících s HES/CEL.

Bezpečnost a účinnost imatinibu u dětí s MDS/MPD, DFSP a HES/CEL mladších 18 let nebyla v rámci klinických studií stanovena. Publikovaná data, která jsou v současné době k dispozici, jsou shrnuta v bodě 5.1, ale ohledně dávkování nelze poskytnout žádná doporučení.

*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<br>AST: >ULN (může být normální nebo < ULN, pokud celkový bilirubin je >ULN) |
| Středně závažná | Celkový bilirubin: > 1,5–3,0 ULN<br>AST: jakákoliv  |
| Závažná         | Celkový bilirubin: > 3–10 ULN<br>AST: jakákoliv   |

ULN = horní hranice normy stanovené institucionálně

AST = aspartátaminotransferáza

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

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

#### Způsob podávání

Předepsaná dávka se má podávat perorálně spolu s jídlem a velkou sklenicí vody s ohledem na minimalizaci rizika podráždění gastrointestinálního traktu. Dávky 400 mg nebo 600 mg mají být podávány jednou denně a denní dávku 800 mg je nutné podávat dvakrát denně ráno a večer ve 400 mg dávkách.

U pacientů, kteří nemohou polknout potahované tablety, lze tablety rozpustit ve sklenici neperlivé vody nebo jablečného džusu.

### 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 s 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 tyreidektomie a kteří byli substitučně léčeni levothyroxinem (viz bod 4.5). U těchto pacientů je třeba důkladně kontrolovat hladiny tyreotropního hormonu (TSH).

#### Hepatotoxicita

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

#### Reaktivace hepatitidy B

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

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

#### 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 důrazně doporučuje pravidelné vážení pacientů. Neočekávaný, rychlý nárůst tělesné hmotnosti má být pečlivě vyšetřen, a pokud je to nezbytné, má být zavedena příslušná podpůrná a léčebná opatření. V klinických studiích byl zvýšený výskyt těchto příhod u starších lidí a u pacientů se srdečním onemocněním v anamnéze. Proto je nutné pacientům se srdeční dysfunkcí věnovat zvýšenou pozornost.

#### Pacienti se srdečním onemocněním

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

U pacientů s hypereosinofilním syndromem (HES) s okultní infiltrací HES buněk do myokardu byly ojedinělé případy kardiogenního šoku či dysfunkce levé komory spojeny s degranulací HES buněk po zahájení léčby imatinibem. Dle hlášení byl stav reverzibilní při podávání systémových kortikosteroidů, zavedení opatření k podpoře cirkulace a dočasném vysazení imatinibu. Protože při podávání imatinibu byly 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 by mohlo být spojeno s vysokými hladinami eozinofilů. Proto se má před podáním imatinibu pacientům s HES/CEL a pacientům s MDS/MPD spojeným s vysokými hladinami eozinofilů 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 studiích u pacientů s neresekovatelným a/nebo metastazujícím GIST nádorem byl hlášen výskyt jak krvácení do gastrointestinálního traktu a tak krvácení do nádoru (viz bod 4.8). Na základě dostupných dat nebyly identifikovány žádné predisponující faktory (např. velikost nádoru, lokalizace nádoru, koagulační poruchy), které by vyšší měrou ohrožovaly pacienty s GIST nádory vyšším rizikem jakéhokoliv typu krvácení. Vzhledem k tomu, že zvýšená vaskularita a náchylnost ke vzniku krvácení jsou základními vlastnostmi GIST nádorů a provázejí jejich klinický průběh, je nutné u všech pacientů s ohledem na sledování a léčbu krvácení postupovat podle standardních postupů.

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

#### Syndrom nádorového rozpadu

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

### Laboratorní testy

Během léčby imatinibem musí být pravidelně vyšetřován kompletní krevní obraz. Léčba Imatinibem medac u pacientů s CML byla doprovázena výskytem neutropenie nebo trombocytopenie. Výskyt těchto cytopenií však 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 by měly 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. Pacientům s poruchou funkce ledvin y se má podávat minimální zahajovací dávka. Pacienti se těžkou poruchou funkce ledvin mají být léčeni s opatrností. Pokud není dávka imatinibu tolerována, může být snížena (viz body 4.2 a 5.2).

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

### Pediatrická populace

U dětí a preadolescentů užívajících imatinib byly hlášeny případy retardace růstu. Dlouhodobé účinky prodloužené léčby imatinibem na růst dětských pacientů nejsou známy. Proto je doporučeno pečlivé sledování růstu dětských pacientů léčených imatinibem (viz bod 4.8).

### Laktóza

Přípravek Imatinib medac obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnou vrozenou poruchou intolerance galaktózy, hereditární deficiencí laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy by tento léčivý přípravek neměli užívat.

## **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 indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sachinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir, azolové antimykotika včetně ketokonazolu, itraconazolu, posakonazolu, vorikonazolu, některé makrolidy jako 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 účinku imatinibu (průměrná  $C_{max}$  imatinibu vzrostla o 26 % a AUC o 40 %). Je nutné dbát opatrnosti při podávání imatinibu spolu s inhibitory CYP3A4.

### 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<sub>(0-∞)</sub> 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 (EIAED) jako například karbamazepin, oxkarbazepin a fenytoin, které indukovaly příslušné jaterní enzymy. Došlo ke snížení AUC imatinibu v plazmě o 73 % oproti pacientům, kteří neužívali EIAED. Má se zabránit souběžnému užívání rifampicinu nebo jiných silných induktorů CYP3A4 a imatinibu.

### Léčivé látky, jejichž koncentrace v plazmě by mohla být ovlivněna imatinibem:



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

Vzhledem ke zvýšenému riziku krvácení v souvislosti s užíváním imatinibu (např. hemoragie), mají pacienti, kteří vyžadují antikoagulační léčbu, dostávat nízkomolekulární nebo standardní heparin namísto kumarinových derivátů, jako warfarin.

*In vitro* imatinib inhibuje aktivitu izoenzymu CYP2D6 cytochromu P450 v koncentracích podobných těm, které ovlivňují 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 při podávání imatinibu 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). Mechanismus pozorované interakce však v současnosti není znám. U pacientů s tyreoidektomií léčených levothyroxinem a imatinibem se proto doporučuje opatrnost.

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

#### Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Ženy ve fertilním věku

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

### Těhotenství

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

### Kojení

O vylučování imatinibu do mateřského mléka jsou jen omezené informace. Studie u dvou kojícími žen ukázaly, že jak imatinib, tak jeho aktivní metabolit může být vylučován do mateřského mléka. Koeficient mléko/plazma imatinibu a jeho metabolitu hodnocený u jedné pacientky byl stanoven 0,5 pro imatinib a 0,9 pro jeho metabolit, což nasvědčuje zvýšenému vylučování metabolitu do mléka. Zvážíme-li kombinovanou koncentraci imatinibu a jeho metabolitu a maximální denní příjem mléka

kojenci, byla by očekávaná celková expozice nízká (přibližně ~10 % terapeutické dávky). Protože však účinky expozice nízké dávce imatinibu u kojenců nejsou známe, nemají ženy užívající imatinib kojít.

#### Fertilita

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

#### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

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

#### **4.8 Nežádoucí účinky**

##### Souhrn profilu bezpečnosti

Pacienti s maligními onemocněními v pokročilém stádiu mohou trpět dalšími onemocněními, díky nimž je obtížné hodnotit kauzalitu nežádoucích účinků vzhledem k různým symptomům souvisejícím se základním onemocněním, jeho progresí a podáváním mnoha léčivých přípravků.

Během klinických hodnocení přípravku u CML musela být z důvodu nežádoucích účinků, které byly v příčinné souvislosti s podáváním zkoumaného léčivého přípravku, léčba přerušena pouze u 2,4 % nově diagnostikovaných pacientů, u 4% pacientů v pozdní chronické fázi po selhání léčby interferonem, u 4% pacientů v akcelerované fázi po selhání léčby interferonem a u 5% pacientů v blastické krizi po selhání léčby interferonem. U GIST nádorů byla léčba zkoumaným léčivým přípravkem přerušena z důvodu výskytu nežádoucích účinků u 4% pacientů.

Nežádoucí účinky byly ve všech indikacích podobné, s dvěma výjimkami. U pacientů s CML byla ve srovnání s pacienty s GIST nádory častěji pozorována myelosuprese. Důvodem je pravděpodobně základní onemocnění. Ve studii u pacientů s neresekovatelným a/nebo metastazujícím GIST nádorem se u 7 (5%) pacientů vyskytlo krvácení do gastrointestinálního traktu CTC stupně 3/4 (3 pacienti), krvácení do nádoru (3 pacienti) nebo obojí (1 pacient). Lokalizace nádorů v gastrointestinálním traktu mohla být zdrojem krvácení do gastrointestinálního traktu (viz bod 4.4). Krvácení do gastrointestinálního traktu a do nádoru může být závažné a v některých případech fatální. Mezi nejčastější ( $\geq 10\%$ ) nežádoucí účinky hlášené v souvislosti s léčbou v obou souborech patřily 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 hyperbilirubinemie. Při použití omezených údajů z bezpečnostních databází se dosud hlášené nežádoucí účinky u dětí shodují se známým bezpečnostním profilem u dospělých pacientů s Ph+ ALL. Databáze týkající se bezpečnosti u dětí s Ph+ ALL je velmi omezená, i když nebyly zjištěné nové obavy týkající se bezpečnosti.

Různé 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. Některé z těchto nežádoucích účinků však 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.

### Seznam nežádoucích účinků je uveden v tabulce

Nežádoucí účinky, které se vyskytly častěji než v ojedinělých případech, jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu. Kategorie četnosti výskytu jsou definovány podle následujících pravidel jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  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**

|   |  |
|---|--|
| <b>Infekce a infestace</b>  |  |
| <i>Méně časté:</i>  | Herpes zoster, herpes simplex, nazofaryngitida, pneumonie <sup>1</sup> , sinusitida, flegmona (infekční panikulitida), infekce horních cest dýchacích, chřipka, infekce močových cest, gastroenteritida, sepse |
| <i>Vzácné:</i>  | Mykotické infekce  |
| <i>Není známo:</i>  | Reaktivace hepatitidy B  |
| <b>Novotvary benigní, maligní, a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)</b> |  |
| <i>Vzácné:</i>  | Syndrom nádorového rozpadu   |
| <i>Není známo:</i>  | Krvácení do tumoru/nekróza tumoru*   |
| <b>Poruchy imunitního systému</b>   |  |
| <i>Není známo:</i>  | Anafylaktický šok*   |
| <b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>                                      |  |
| <i>Velmi časté:</i>   | Neutropenie, trombocytopenie, anemie   |
| <i>Časté:</i>   | Pancytopenie, febrilní neutropenie   |
| <i>Méně časté:</i>  | Trombocytémie, lymfopenie, útlum kostní dřeně, eozinofilie, lymfadenopatie   |
| <i>Vzácné:</i>  | Hemolytická anemie   |
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b>   |  |
| <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, hypomagnesemie   |
| <b>Psychiatrické poruchy</b>  |  |
| <i>Časté:</i>   | Insomnie   |
| <i>Méně časté:</i>  | Deprese, snížení libida, úzkost  |
| <i>Vzácné:</i>  | Stav zmatenosti  |
| <b>Poruchy nervového systému</b>  |  |
| <i>Velmi časté:</i>   | Bolest hlavy <sup>2</sup>  |
| <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*   |
| <b>Poruchy oka</b>  |  |
| <i>Časté:</i>   | Otok očních víček, zvýšené slzení, krvácení do spojivky, konjunktivitida, syndrom suchého oka, rozmazané vidění  |
| <i>Méně časté:</i>  | Podráždění očí, bolesti očí, edém očnice, krvácení do skléry, krvácení do sítnice, blefaritida, makulární edém   |
| <i>Vzácné:</i>  | Katarakta, glaukom, papilloedém  |
| <i>Není známo:</i>  | Krvácení do sklivce*   |
| <b>Poruchy ucha a labyrintu</b>   |  |
| <i>Méně časté:</i>  | Vertigo, tinitus, ztráta sluchu  |
| <b>Srdeční poruchy</b>  |  |

|  |   |
|--|---|
| <i>Méně časté:</i>   | Palpitace, tachykardie, měštnavé srdeční selhání <sup>3</sup> , plicní edém   |
| <i>Vzácné:</i>   | Arytmie, atriální fibrilace, srdeční zástava, infarkt myokardu, angina pectoris, perikardiální výpotek  |
| <i>Není známo:</i>   | Perikarditida*, srdeční tamponáda*  |
| <b>Cévní poruchy<sup>4</sup></b>                           |   |
| <i>Časté:</i>  | Zrudnutí, krvácení  |
| <i>Méně časté:</i>   | Hypertenze, hematom, subdurální hematom, periferní chlad, hypotenze, Raynaudův fenomén  |
| <i>Není známo:</i>   | Trombóza/embolie*   |
| <b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>          |   |
| <i>Časté:</i>  | Dušnost, epistaxe, kašel  |
| <i>Méně časté:</i>   | Pleurální výpotek <sup>5</sup> , laryngofaryngeální bolest, faryngitida   |
| <i>Vzácné:</i>   | Pleurální bolest, plicní fibróza, plicní hypertenze, krvácení do plic   |
| <i>Není známo:</i>   | Akutní respirační selhání <sup>11</sup> *, intersticiální plicní onemocnění*  |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                          |   |
| <i>Velmi časté:</i>  | Nauzea, průjem, zvracení, dyspepsie, bolest břicha <sup>6</sup>   |
| <i>Časté:</i>  | Flatulence, abdominální distenze, gastroezofageální reflux, zácpa, sucho v ústech, gastritida   |
| <i>Méně časté</i>  | Stomatitida, ulcerace v ústech, gastrointestinální krvácení <sup>7</sup> , eruktace, meléna, ezofagitida, ascites, žaludeční ulcerace, hematemeza, cheilitida, dysfagie, pankreatitida  |
| <i>Vzácné:</i>   | Kolitida, ileus, zánětlivé střevní onemocnění   |
| <i>Není známo:</i>   | Ileus/střevní obstrukce*, gastrointestinální perforace*, divertikulitida*, gastrická antrální vaskulární ektázie (GAVE)*  |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b>                      |   |
| <i>Časté:</i>  | Zvýšení jaterních enzymů  |
| <i>Méně časté:</i>   | Hyperbilirubinemie, hepatitida, žloutenka   |
| <i>Vzácné:</i>   | Jaterní selhání <sup>8</sup> , jaterní nekróza  |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>                        |   |
| <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 |
| <i>Vzácné:</i>   | Akutní febrilní neutrofilní dermatóza (Sweetův syndrom), změna barvy nehtů, angioneurotický edém, vezikulární vyrážka, multifonní erytém, leukocytoklastická vaskulitida, Stevens–Johnsonův syndrom, akutní generalizovaná exantematózní pustulóza (AGEP)       |
| <i>Není známo:</i>   | Syndrom palmoplantární erytrodysestezie*, lichenoidní keratóza*, lichen planus*, toxická epidermální nekrolýza*, poléková vyrážka s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)*   |
| <b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b> |   |
| <i>Velmi časté:</i>  | Svalové křeče a záchvaty křečí, muskuloskeletální bolest včetně myalgie <sup>9</sup> , artralgie, bolest kostí <sup>10</sup>  |
| <i>Časté:</i>  | Otoky kloubů  |
| <i>Méně časté:</i>   | Kloubní a svalová ztuhlost  |
| <i>Vzácné:</i>   | Svalová slabost, artritida, rhabdomyolýza/myopatie  |
| <i>Není známo:</i>   | Avaskulární nekróza/nekróza kyčle*, retardace růstu u dětí*   |
| <b>Poruchy ledvin a močových cest</b>                      |   |
| <i>Méně časté:</i>   | Bolest ledvin, hematurie, akutní selhání ledvin, zvýšená frekvence močení   |
| <i>Není známo:</i>   | Chronické selhání ledvin  |
| <b>Poruchy reprodukčního systému a prsu</b>                |   |
| <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   |
| <b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b> |  |
| <i>Velmi časté:</i>                              | Zadržování tekutin a edémy, únava  |
| <i>Časté:</i>                                    | Slabost, pyrexie, anasarka, zimnice, ztuhlost  |
| <i>Méně časté:</i>                               | Bolest na hrudi, malátnost   |
| <b>Vyšetření</b>                                 |  |
| <i>Velmi časté:</i>                              | Zvýšení tělesné hmotnosti  |
| <i>Časté:</i>                                    | Snížení tělesné hmotnosti  |
| <i>Méně časté:</i>                               | Zvýšení koncentrace kreatininu v krvi, zvýšení kreatinfosfokinázy v krvi, zvýšení laktátdehydrogenázy v krvi, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi |
| <i>Vzácné:</i>                                   | Zvýšení amylázy v krvi   |

\* Tyto typy reakcí byly hlášeny po uvedení přípravku imatinib na trhu. Jsou zde zahrnuta spontánní hlášení nežádoucích účinků a také závažné nežádoucí účinky z pokračujících studií, programů rozšířeného přístupu k léčivému přípravku, studií klinické farmakologie a výzkumných studií v dosud neschválených indikacích. Protože tyto reakce jsou hlášeny z populace neurčitého rozsahu, není vždy možné spolehlivě odhadnout jejich četnost výskytu nebo stanovit kauzální vztah vůči expozici imatinibem.

1) Pneumonie byla nejčastěji hlášena u pacientů s transformovanou CML a u pacientů s GIST. Transformovaná CML je fáze onemocnění po přechodu z chronické fáze do akcelerované fáze (AP) nebo blastické krize (BC).

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) Zčervenání se vyskytlo nejčastěji u pacientů s GIST a krvácení (hematomy, hemoragie) bylo nejčastější u pacientů s GIST a u pacientů 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) Výskyt bolesti břicha a krvácení do gastrointestinálního traktu byl nejčastěji hlášen u pacientů s GIST nádory.

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) Muskuloskeletální bolesti a související příhody byly častěji pozorovány u pacientů s CML než u pacientů s GIST.

11) Fatální případy byly hlášeny u pacientů s pokročilým onemocněním, závažnými infekcemi, závažnou neutropenií a jinými závažnými konkomitantními stavy.

Popis vybraných nežádoucích účinků:

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

#### Změny hodnot laboratorních vyšetření

##### *Hematologie*

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

a 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 přerušení léčby. U pediatrických pacientů s CML byla nejčastějším pozorovaným hematologickým nežádoucím účinkem cytopenie 3. nebo 4. stupně, která zahrnovala neutropenii, trombocytopenii a anemii. Většinou se objevily během prvních několika měsíců léčby.

Ve studii u pacientů s neresekovatelným a/nebo metastazujícím GIST nádorem byl u 5,4% pacientů hlášen výskyt anémie 3. stupně a u 0,7% pacientů se vyskytla anémie 4. stupně. Výskyt anémie mohl alespoň u některých z těchto pacientů souviset s krvácením do gastrointestinálního traktu nebo s krvácením do nádoru. U 7,5% pacientů byla zaznamenána neutropenie 3. stupně a u 2,7% pacientů neutropenie 4. stupně. U 0,7% pacientů došlo k rozvoji trombocytopenie. U žádného pacienta nedošlo k rozvoji trombocytopenie 4. stupně. K poklesu počtu leukocytů a neutrofilů došlo především během prvních šesti týdnů léčby. Následně byly 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 nádory (studie B2222) bylo v 6,8% případů zaznamenáno zvýšení hladin ALT 3. nebo 4. stupně (alaninaminotransferáza) a v 4,8% případů bylo zaznamenáno zvýšení hladin AST 3. nebo 4. stupně (aspartátaminotransferáza). Zvýšení hladiny bilirubinu bylo zaznamenáno u méně než 3% pacientů.

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

### 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:

### **Česká republika**

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)

## **4.9 Předávkování**

Zkušenosti s dávkami vyššími než doporučená terapeutická dávka jsou omezené. Ojedinelé případy předávkování imatinibem byly hlášeny spontánně a v literatuře.

V případě předávkování má být pacient pozorován a odpovídajícím způsobem léčen podpůrnou léčbou. Obecně byl v těchto případech hlášen výsledek „zlepšený“ nebo „vyléčený“. Následující příhody byly hlášeny při podání různých rozmezí dávky:

### Dospělá populace

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

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

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

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

### Pediatrická populace

U 3letého chlapce, kterému byla podána jednotlivá dávka 400 mg, se objevilo zvracení, průjem a anorexie a 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 odpovídajícím způsobem léčen podpurnou léčbou.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: inhibitory proteinkináz, kód ATC: L01XE01

#### Mechanismus účinku

Imatinib je nízkomolekulární inhibitor proteinkinázy, 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 proteinové kinázy, který účinně inhibuje Bcr–Abl tyrosinkinázu na buněčné úrovni *in vitro* i *in vivo*. Látka selektivně inhibuje proliferaci a indukuje apoptózu u Bcr–Abl pozitivních buněčných linií, stejně jako u čerstvých leukemických buněk od pacientů s CML s pozitivním Philadelphia chromozomem a od pacientů s ALL.

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

Imatinib je také inhibitor receptorových tyrosinkináz pro trombocytární růstový faktor – platelet–derived growth factor (PDGF), PDGF–R, růstový faktor kmenových buněk – stem cell factor (SCF), c–Kit, a inhibuje buněčné pochody zprostředkované PDGF a SCF. Konstitutivní aktivace receptorů pro PDGF či Abl proteinu tyrosinkinázy jako následek spojení rozdílných partnerských proteinů či konstitutivní produkce PDGF zřejmě hrají roli v patogenezi MDS/MPD, HES/CEL a DFSP. Imatinib inhibuje signalizaci a proliferaci buněk ovlivňovaných porušenou regulací aktivity PDGFR a Abl kinázy.

#### Klinické studie u chronické myeloidní leukemie

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

Velká, mezinárodní, otevřená, nekontrolovaná studie fáze II byla provedena u pacientů s pozitivním Philadelphia chromozomem (Ph+) s CML ve fázi blastické krize onemocnění. V klinické studii bylo 38 % pacientů ve věku  $\geq 60$  let a 12 % pacientů bylo ve věku  $\geq 70$  let.

Navíc pediatričtí pacienti byli léčeni ve dvou studiích fáze I a v jedné studii fáze II.

*Myeloidní blastická krize:* Do studie bylo zařazeno 260 pacientů s myeloidní blastickou krizí. 95 (37 %) pacientů mělo předchozí chemoterapii buď pro akcelerovanou fázi nebo blastickou krizi („předléčení pacienti“), zatímco 165 (63%) pacientů nebylo dosud léčeno (dále jen „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.

Základním parametrem účinnosti byla míra dosažení hematologické odpovědi popisována buď jako 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. V této studii dosáhlo 31 % pacientů hematologické odpovědi (36% u dříve neléčených pacientů a 22% u dříve léčených pacientů). Míra dosažených odpovědi byla 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.

**Tabulka 2 Odpovědi ve studii dospělých pacientů s CML**

|   | Studie 0102<br>Údaje za 38 měsíců<br>Myeloidní blastická krize<br>(n = 260) |
|---|---|
|   | % pacientů (CI <sub>95</sub> %)   |
| Hematologická odpověď <sup>1</sup>            | 31 % (25,2–36,8)  |
| Kompletní hematologická odpověď (CHR)         | 8 %   |
| Bez průkazu leukemie (NEL)                    | 5 %   |
| Návrat do chronické fáze (RTC)                | 18 %  |
| Velká cytogenetická odpověď <sup>2</sup>      | 15 % (11,2–20,4)  |
| Kompletní (Potvrzeno <sup>3</sup> ) [95 % CI] | 7 %<br>(2 %) [0,6–4,4]  |
| Parciální                                     | 8 %   |

<sup>1</sup> **Kritéria hematologické odpovědi (všechny odpovědi byly potvrzeny za  $\geq 4$  týdny):**  
**CHR:**  
 Ve studii 0102 [ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , trombocyty  $\geq 100 \times 10^9/l$ , žádné blasty v krvi, BM blasty  $< 5$  % a žádné extramedulární postižení]  
**NEL:** Stejná kritéria jako pro CHR, ale ANC  $\geq 1 \times 10^9/l$  a trombocyty  $\geq 20 \times 10^9/l$   
**RTC:**  $< 15$  % blastů v BM a PB,  $< 30$  % blastů+promyelocytů v BM a PB,  $< 20$  % basofilů v PB, žádné jiné extramedulární postižení než ve slezině a játrech.  
 BM = Kostní dřeň, PB = periferní krev

<sup>2</sup> **Kritéria cytogenetické odpovědi:**  
 Velká odpověď se skládá jak z kompletní, tak i parciální odpovědi: kompletní (0 % Ph+ metafáze), parciální (1–35 %)

<sup>3</sup> Kompletní cytogenetická odpověď potvrzena druhým cytogenetickým hodnocením kostní dřeně provedeným nejméně jeden měsíc po počátečním vyšetření kostní dřeně.

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

*Pediatričtí pacienti:* Do studie fáze I zvyšování dávky bylo zahrnuto celkem 26 pediatrických pacientů ve věku  $< 18$  let buď s chronickou fází CML (n=11) nebo CML v blastické krizi nebo Ph+ akutními leukemiemi (n = 15). Byla to populace silně předléčených pacientů, protože 46% bylo dříve léčeno BMT a 73% dostávalo předchozí mnohočetnou chemoterapii. Pacienti byli léčeni dávkami imatinibu 260 mg/m<sup>2</sup>/den (n = 5), 340 mg/m<sup>2</sup>/den (n = 9), 440 mg/m<sup>2</sup>/den (n = 7) a 570 mg/m<sup>2</sup>/den (n = 5). Z 9 pacientů s chronickou fází CML a dostupnými cytogenetickými údaji, dosáhli 4 (44 %) kompletní a 3 (33 %) parciální cytogenetické odpovědi, míra MCyR 77%.

Do otevřené, multicentrické, jednoramenné studie fáze II bylo zařazeno celkem 51 pediatrických pacientů s nově diagnostikovanou neléčenou CML v chronické fázi. Pacienti byli léčeni imatinibem



340 mg/m<sup>2</sup>/den bez přerušení při absenci dávku limitující toxicity. Léčba imatinibem vyvolala rychlou odpověď u nově diagnostikovaných pediatrických pacientů s CML s CHR 78% po 8 týdnech léčby. Vysoká míra CHR byla doprovázena rozvojem kompletní cytogenetické odpovědi (CCyR) u 65%, což je srovnatelné s výsledky pozorovanými u dospělých pacientů. Dodatečně parciální cytogenetická odpověď (PCyR) byla pozorována u 16 %, MCyR 81%. U většiny pacientů, kteří dosáhli kompletní cytogenetické odpovědi (CCyR), se CCyR vyvinula mezi 3. a 10. měsícem léčby s mediánem času do dosažení odpovědi 5,6 měsíců podle Kaplan–Meierova odhadu.

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

#### Klinické studie u Ph+ ALL

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

Výsledky pozorované ve skupině 211 nově diagnostikovaných pacientů s Ph+ ALL ve čtyřech nekontrolovaných klinických studiích (AAU02, ADE04, AJP01 a AUS01) jsou shodné s výsledky popsanými výše. Podávání imatinibu v kombinaci s indukční chemoterapií (viz Tabulka 3) vedlo k dosažení kompletní hematologické odpovědi u 93% (147 ze 158 hodnotitelných pacientů) a k dosažení velké cytogenetické odpovědi u 90% (19 z 21 hodnotitelných pacientů). Míra kompletní molekulární odpovědi byla 48% (49 z 102 hodnotitelných pacientů). Ve dvou studiích (AJP01 a AUS01) přežití bez známek onemocnění (DFS) a celkové přežití (OS) konstantně převyšovaly 1 rok a tyto výsledky byly lepší oproti historickým kontrolám. (DFS  $p<0,001$ ; OS  $p<0,01$ ).

**Tabulka 3 Chemoterapeutický režim používaný v kombinaci s imatinibem**

| <b>Studie ADE10</b>                        |  |
|--|--|
| Prefáze                                    | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 1–5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., den 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekálně, den 1   |
| Indukce remise                             | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 6–7, 13–16; VCR 1 mg i.v., den 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0,5 h), den 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) den 1; Ara–C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., den 22–25, 29–32   |
| Konsolidační terapie I, III, V             | MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), den 1, 15; 6–MP 25 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 1–20  |
| Konsolidační terapie II, IV                | Ara–C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), den 1–5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), den 1–5  |
| <b>Studie AAU02</b>                        |  |
| Indukční terapie ( <i>de novo</i> Ph+ ALL) | Daunorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., den 1–3, 15–16; VCR 2 mg celková dávka i.v., den 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., den 1, 8; prednison 60 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 1–7, 15–21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 1–28; MTX 15 mg intratekálně, den 1, 8, 15, 22; Ara–C 40 mg intratekálně, den 1, 8, 15, 22; methylprednisolon 40 mg intratekálně, den 1, 8, 15, |

|  |  |
|--|--|
|  | 22   |
| Konsolidace ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)  | Ara-C 1 000 mg/m <sup>2</sup> /12 h i.v.(3 h), den 1–4; mitoxantron 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. den 3–5; MTX 15 mg intratekálně, den 1; methylprednisolon 40 mg intratekálně, den 1  |
| <b>Studie ADE04</b>  |  |
| Prefáze  | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 1–5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., den 3–5; MTX 15 mg intratekálně, den 1   |
| Indukční terapie I   | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 1–5; VCR 2 mg i.v., den 6, 13, 20; daunorubicin 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., den 6–7, 13–14  |
| Indukční terapie II  | CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), den 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), den 28–31, 35–38, 42–45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 26–46   |
| Konsolidační terapie   | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 1–5; vindesin 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., den 1; MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), den 1; etoposid 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) den 4–5; Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, q 12 h), den 5   |
| <b>Studie AJP01</b>  |  |
| Indukční terapie   | CP 1,2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h), den 1; daunorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), den 1–3; vinkristin 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v., den 1, 8, 15, 21; prednisolon 60 mg/m <sup>2</sup> /den perorálně   |
| Konsolidační terapie   | Alternativní chemoterapeutický postup: vysoká dávka chemoterapie s MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), den 1, a Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (q 12 h), den 2–3, po 4 cyklech  |
| Udržovací léčba  | VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., den 1; prednisolon 60 mg/m <sup>2</sup> perorálně, den 1–5  |
| <b>Studie AUS01</b>  |  |
| Indukčně–konsolidační terapie  | Hyper–CVAD režim: Hyper–CVAD režim: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, q 12 h), den 1–3; vinkristin 2 mg i.v., den 4, 11; doxorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), den 4; DEX 40 mg/den po dnech 1–4 a 11–14, střídavě s MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), den 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 h, q 12 h), den 2–3 (celkově 8 léčebných kúr) |
| 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 pro profylaxi postižení CNS.  |  |
| Ara-C: cytosin arabinosid, CP: cyklofosfamid; DEX: dexamethason; MTX: methotrexát; 6-MP: 6-merkaptopurin VM26: teniposid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenózně |  |

*Pediatričtí pacienti:* Do otevřené, multicentrické, nerandomizované studie I2301 fáze III se sekvenčními kohortami bylo zařazeno celkem 93 pediatrických, dospívajících a mladých dospělých pacientů (od 1 do 22 let věku) s Ph+ ALL, kteří byli léčeni imatinibem (340 mg/m<sup>2</sup>/den) v kombinaci s intenzivní chemoterapií po indukční terapii. Imatinib byl podáván intermitentně v kohortách 1–5 s prodlužujícím se trváním a časnějším zahájením léčby imatinibem; kohorta 1 používala nejnižší intenzitu a kohorta 5 používala nejvyšší intenzitu imatinibu (nejdelší trvání ve dnech s kontinuálním dávkováním imatinibu již během prvních léčebných cyklů chemoterapie). Kontinuální denní časná expozice imatinibem v průběhu léčby v kombinaci s chemoterapií u pacientů v kohortě 5 (n=50) zlepšila 4leté přežití bez příhody (EFS) v porovnání s historickými kontrolami (n=120), které používaly standardní chemoterapii bez imatinibu (69,6 % oproti 31,6 %). Odhadované 4leté celkové přežití v patientské kohortě 5 bylo 83,6 % v porovnání s 44,8 % u historické kontroly. 20 pacientům z 50 (40 %) v kohortě 5 byla provedena transplantace hematopoetických kmenových buněk.

**Tabulka 4 Chemoterapeutické režimy používané ve studii I2301 v kombinaci s imatinibem**

|  |   |
|--|---|
| Konsolidační blok 1<br>(3 týdny)                   | VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /den, i.v.): dny 1–5<br>Ifosfamid (1,8 g/m <sup>2</sup> /den, i.v.): dny 1–5<br>MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /dávka q3h, x 8 dávek/den, i.v.): dny 1–5<br>G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dny 6–15 nebo do ANC > 1500 po dosažení nejnižší hodnoty<br>i.t. léčba methotrexátem (přizpůsobená věku): POUZE den 1<br>Trojnásobná i.t. léčba (přizpůsobená věku): den 8, 15  |
| Konsolidační blok 2<br>(3 týdny)                   | methotrexát (5 g/m <sup>2</sup> v průběhu 24 hodin, i.v.): den 1<br>leukovorin (75 mg/m <sup>2</sup> ve 36. hodině, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. nebo p.o. q6h x 6 dávek)iii: dny 2 a 3<br>Trojnásobná i.t. léčba (přizpůsobená věku): den 1<br>ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> /dávku q12h x 4, i.v.): dny 2 a 3<br>G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dny 4–13 nebo do ANC > 1500 po dosažení nejnižší hodnoty   |
| Reindukční blok 1<br>(3 týdny)                     | VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /den, i.v.): dny 1, 8, a 15<br>DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /den jako bolus, i.v.): dny 1 a 2<br>CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /dávku q12h x 4 dávky, i.v.): dny 3 a 4<br>PEG-ASP (2500 IU/m <sup>2</sup> , i.m.): den 4<br>G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dny 5–14 nebo do ANC > 1500 po dosažení nejnižší hodnoty<br>Trojnásobná i.t. léčba (přizpůsobená věku): dny 1 a 15<br>DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /den, p.o.): dny 1–7 a 15–21  |
| Intenzifikační blok 1<br>(9 týdnů)                 | methotrexát (5 g/m <sup>2</sup> v průběhu 24 hodin, i.v.): dny 1 a 15<br>leukovorin (75 mg/m <sup>2</sup> ve 36. hodině, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. nebo p.o. q6h x 6 dávek)iii: dny 2, 3, 16, a 17<br>Trojnásobná i.t. léčba (přizpůsobená věku): dny 1 a 22<br>VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /den, i.v.): dny 22–26<br>CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /den, i.v.): dny 22–26<br>MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /den, i.v.): dny 22–26<br>G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dny 27–36 nebo do ANC > 1500 po dosažení nejnižší hodnoty<br>ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12h, i.v.): dny 43, 44<br>L-ASP (6000 IU/m <sup>2</sup> , i.m.): den 44 |
| Reindukční blok 2<br>(3 týdny)                     | VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /den, i.v.): dny 1, 8 a 15<br>DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /den jako bolus, i.v.): dny 1 a 2<br>CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /dávku q12h x 4 dávky, i.v.): dny 3 a 4<br>PEG-ASP (2500 IU/m <sup>2</sup> , i.m.): den 4<br>G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dny 5–14 nebo do ANC > 1500 po dosažení nejnižší hodnoty<br>Trojnásobná i.t. léčba (přizpůsobená věku): dny 1 a 15<br>DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /den, p.o.): dny 1–7 a 15–21   |
| Intenzifikační blok 2<br>(9 týdnů)                 | methotrexát (5 g/m <sup>2</sup> v průběhu 24 hodin, i.v.): dny 1 a 15<br>leukovorin (75 mg/m <sup>2</sup> ve 36. hodině, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. nebo p.o. q6h x 6 dávek)iii: dny 2, 3, 16 a 17<br>Trojnásobná i.t. léčba (přizpůsobená věku): dny 1 a 22<br>VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /den, i.v.): dny 22–26<br>CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /den, i.v.): dny 22–26<br>MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /den, i.v.): dny 22–26<br>G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dny 27–36 nebo do ANC > 1500 post nadir<br>ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , q12h, i.v.): dny 43, 44<br>L-ASP (6000 IU/m <sup>2</sup> , i.m.): den 44                    |
| Udržovací terapie<br>(8týdenní cykly)<br>Cykly 1–4 | MTX (5 g/m <sup>2</sup> v průběhu 24 hodin, i.v.): den 1<br>Leukovorin (75 mg/m <sup>2</sup> ve 36. hodině, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. nebo p.o. q6h x 6 dávek)iii: dny 2 a 3  |

|   |   |
|---|---|
|   | Trojnásobná i.t. léčba (přízpůsobená věku): dny 1, 29<br>VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> , i.v.): dny 1, 29<br>DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /den p.o.): dny 1–5; 29–33<br>6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /den, p.o.): dny 8–28<br>Methotrexát (20 mg/m <sup>2</sup> /týden, p.o.): dny 8, 15, 22<br>VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> , i.v.): dny 29–33<br>CPM (300 mg/m <sup>2</sup> , i.v.): dny 29–33<br>MESNA i.v. dny 29–33<br>G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dny 34–43   |
| Udržovací terapie<br>(8týdenní cykly)<br>Cyklus 5   | Ozařování krania (pouze Blok 5)<br>12 Gy v 8 frakcích pro všechny pacienty s CNS1 a CNS2 v diagnóze<br>18 Gy v 10 frakcích pro pacienty s CNS3 v diagnóze<br>VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /den, i.v.): dny 1, 29<br>DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /den, p.o.): dny 1–5; 29–33<br>6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /den, p.o.): dny 11–56 (Vysazení 6-MP během 6–10 dní ozařování krania počínaje prvním dnem cyklu 5. Započnete léčbu 6-MP první den po dokončení ozařování krania.)<br>Methotrexát (20 mg/m <sup>2</sup> /týden, p.o.): dny 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50 |
| Udržovací terapie<br>(8týdenní cykly)<br>Cykly 6–12 | VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /den, i.v.): dny 1, 29<br>DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /den, p.o.): dny 1–5; 29–33<br>6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /den, p.o.): dny 1–56<br>Methotrexát (20 mg/m <sup>2</sup> /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, q6h = každých 6 hodin, Gy = Gray

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

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

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

přípravkem Imatinib medac s mediánem denní dávky 264 mg (rozmezí: 100 až 400 mg) v průměru po dobu 7,2 let (rozmezí 0,1 až 12,7 let). Vzhledem k observační povaze registru byly k dispozici hodnoty hematologické získané od 22, cytogenetické od 9 a molekulární od 17 z 23 zařazených pacientů. Za konzervativního předpokladu, že pacienti s chybějícími údaji byli pacienti neodpovídající na léčbu, CHR byla pozorována u 20/23 (87 %) pacientů, CCyR u 9/23 (39,1 %) pacientů a MR u 11/23 (47,8 %) pacientů. Jeli míra odpovědi vztažena na pacienty s alespoň jedním platným údajem, četnost odpovědi pro CHR je 20/22 (90,9 %), pro CCyR 9/9 (100 %) a pro MR 11/17 (64,7 %).

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

U pediatrických pacientů s MDS/MPD nebyly provedeny kontrolované klinické studie. Ve 4 publikacích bylo hlášeno pět (5) pacientů s MDS/MPD spojenými s přestavbou genu PDGFR. Věk těchto pacientů se pohyboval v rozmezí 3 měsíce až 4 roky a imatinib byl podáván v dávce 50 mg denně nebo v dávkách v rozmezí 92,5 až 340 mg/m<sup>2</sup> denně. Všichni pacienti dosáhli kompletní hematologické odpovědi, cytogenetické odpovědi a/nebo klinické odpovědi.

#### Klinické studie u HES/CEL

V otevřené, multicentrické klinické studii fáze II (studie B2225) byl imatinib zkoušen u různých populací pacientů s život ohrožujícími onemocněními spojenými s aktivitou Abl, Kit nebo PDGFR tyrosinkináz. V této studii 14 pacientů s HES/CEL bylo léčeno imatinibem 100 mg až 1000 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 $\alpha$ . Ve třech dalších publikovaných kazuistikách byli uvedeni čtyři pacienti s HES s pozitivní fúzní kinázou FIP1L1–PDGFR $\alpha$ . Všech 65 pacientů s pozitivní fúzní kinázou FIP1L1–PDGFR $\alpha$  dosáhlo CHR, která se udržela po dobu několika měsíců (v rozmezí 1+ až 44+ měsíců, cenzorováno v době hlášení). Podle posledních publikovaných hlášení 21 z těchto 65 pacientů také dosáhlo kompletní molekulární remise s mediánem délky sledování 28 měsíců (v rozmezí 13–67 měsíců). Věk těchto pacientů byl v rozmezí od 25 do 72 let. Dodatečně bylo zkoušejícími hlášeno v kazuistikách symptomatologické zlepšení a zlepšení dysfunkcí dalších orgánů. Zlepšení byla hlášena u poruch funkce srdeční, nervové, kožní/podkožní, respirační/hrudní/mediastinální, muskuloskeletální/pojivové/vaskulární a gastrointestinální orgánové soustavy.

U pediatrických pacientů s HES/CEL nebyly provedeny kontrolované klinické studie. Ve 3 publikacích byli hlášeni tři (3) pacienti s HES/CEL spojenými s přestavbou genu PDGFR. Věk těchto pacientů se pohyboval v rozmezí 2 až 16 let a imatinib byl podáván v dávce 300 mg/m<sup>2</sup> 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 DFSP

Byla provedena otevřená, multicentrická klinická studie fáze II (studie B2225) zahrnující 12 pacientů s DFSP léčených imatinibem 800 mg denně. Věk pacientů s DFSP byl v rozmezí 23 až 75 let; DFSP byl metastatický, lokálně relabující po primárním chirurgickém vynětí 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 částečně. Tři pacienti s parciální

odpovědi 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. Dětským pacientům byla podávána dávka 400 mg/m<sup>2</sup>/denně, která byla následně zvýšena na 520 mg/m<sup>2</sup>/denně. Odpovědělo pět pacientů, z toho 3 úplně a 2 částečně. Medián doby trvání léčby v publikované literatuře je v rozmezí 4 týdnů až více než 20 měsíců. Translokace t(17:22)[(q22;q13)] nebo její genový produkt byl přítomen téměř u všech pacientů odpovídajících na léčbu imatinibem.

U pediatrických pacientů s DFSP nebyly provedeny kontrolované klinické studie. Ve 3 publikacích bylo hlášeno pět (5) pacientů s DFSP a přestavbou PDGFR genu. Věk pacientů se pohyboval od narození do 14 let a imatinib byl podáván v dávce 50 mg denně nebo v dávkách v rozmezí 400 až 520 mg/m<sup>2</sup> denně. Všichni pacienti dosáhli částečné a/nebo kompletní odpovědi.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Farmakokinetika imatinibu

Farmakokinetika imatinibu byla hodnocena v rozmezí dávek 25 až 1000 mg. Farmakokinetický profil léku v plazmě byl analyzován 1., 7. nebo 28. den, kdy koncentrace v plazmě dosáhla rovnovážného stavu.

### Absorpce

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

### Distribuce

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

### Biotransformace

Hlavním cirkulujícím metabolitem je u člověka N-demetylovaný derivát piperazinu, který měl *in vitro* podobnou účinnost jako mateřská látka. Zjištěná plazmatická AUC tohoto metabolitu byla pouze 16 % AUC imatinibu. Vazba N-demetylovaného metabolitu na plazmatické bílkoviny je podobná vazebné schopnosti mateřské látky.

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

Výsledky studií *in vitro* ukázaly, že CYP3A4 je u člověka hlavním enzymem cytochromu P450, který katalyzuje biotransformaci imatinibu. Z řady potenciálně souběžně podávaných léků (paracetamol, aciklovir, alopurinol, amfotericin, cytarabin, erythromycin, flukonazol, hydroxyurea, norfloxacin, penicilin V) pouze erythromycin (IC<sub>50</sub> 50 μM) a flukonazol (IC<sub>50</sub> 118 μM) inhibovaly metabolismus imatinibu v rozsahu, který by mohl být klinicky významný (viz bod 4.5).

*In vitro* bylo zjištěno, že imatinib je kompetitivním inhibitorem markrových substrátů pro CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4/5. K<sub>i</sub> hodnoty v lidských jaterních mikrozomech 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 léčivých přípravků. Imatinib neinterferuje s biotransformací 5-fluoruracilu, ale inhibuje metabolismus paklitaxelu, což je výsledkem kompetitivní inhibice CYP2C8 (K<sub>i</sub> = 34,7 μM). Odpovídající hodnota K<sub>i</sub> je daleko vyšší než očekávané plazmatické hladiny imatinibu u pacientů a tudíž se neočekávají interakce při souběžném podávání 5-fluoruracilu nebo paklitaxelu a imatinibu.

### Eliminace z organismu

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

### Farmakokinetika v plazmě

Po perorálním podání zdravým dobrovolníkům byl  $t_{1/2}$  přibližně 18 hodin, to znamená, že podávání jednou denně je dostačující. Zvyšování průměrné hodnoty AUC se stoupající dávkou bylo lineární a závislé na dávce v rozmezí dávek 25–1000 mg imatinibu po perorálním podání. Po opakovaném podání nebyly při dávkování jednou denně nalezeny změny v kinetice imatinibu a akumulace v rovnovážném stavu činila 1,5–2,5násobek.

### Populační farmakokinetika

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

### Farmakokinetika u dětí

Obdobně jako u dospělých pacientů byl imatinib po perorálním podání rychle absorbován i u pediatrických pacientů ve studii fáze I i fáze II. Dávkami 260 a 340 mg/m<sup>2</sup>/den bylo u pediatrických pacientů dosaženo stejné účinnosti jako u dospělých dávkami 400 mg a 600 mg. Při srovnání AUC<sub>(0–24)</sub> 8. den s 1. dnem při dávce 340 mg/m<sup>2</sup>/den hladina ukázala 1,7násobnou akumulaci po opakovaném podávání přípravku jednou denně.

Na základě poolovaných farmakokinetických analýz populací pediatrických pacientů s hematologickými poruchami (CML, Ph+ALL, nebo jinými hematologickými poruchami léčenými imatinibem) roste clearance imatinibu se zvyšujícím se povrchem těla (BSA). Po úpravě vlivu BSA neměly další demografické ukazatele, jako je věk, tělesná hmotnost a body mass index, klinicky významný vliv na expozici imatinibem. Analýza potvrdila, že expozice imatinibem u pediatrických pacientů užívajících 260 mg/m<sup>2</sup> jednou denně (nepřevyšující 400 mg jednou denně) nebo 340 mg/m<sup>2</sup> jednou denně (nepřevyšující 600 mg jednou denně) byly podobné jako u dospělých pacientů, kteří užívali imatinib v dávce 400 mg nebo 600 mg jednou denně.

### Porucha funkce orgánů

Imatinib a jeho metabolity nejsou ve významném množství vylučovány ledvinami. U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce ledvin se ukázalo, že mají vyšší plazmatickou expozici než pacienti s normální funkcí ledvin. Zvýšení je přibližně 1,5– až 2násobné, což odpovídá 1,5násobku zvýšení plazmatického AGP, na který se imatinib silně váže. Clearance volného imatinibu je pravděpodobně obdobná u pacientů s poškozením 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).

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

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

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

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

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

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

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

Ve studiích *in vitro* na bakteriálních buňkách (Amesův test), na savčích buňkách (myší lymfomové buňky) ani ve studiích *in vivo u potkanů* mikronukleárním testem nebyla zjištěna genotoxicita imatinibu. Pozitivní genotoxický účinek imatinibu byl zjištěn v testu *in vitro* na savčích buňkách (ovariální buňky křečka čínské) na klastogenitu (chromozomální aberaci) za přítomnosti metabolické aktivace v koncentraci 125  $\mu\text{g/ml}$ . 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 byla potkaním samcům po dobu 70 dnů před připuštěním podávána dávka 60 mg/kg, která přibližně odpovídá maximální klinické dávce 800 mg/den, stanovené podle tělesného povrchu. Byl zjištěn úbytek hmotnosti varlat a nadvarlat a sníženo procento pohyblivých spermií. Tento účinek nebyl pozorován při dávkách  $\leq 20$  mg/kg. Mírné až střední snížení spermatogeneze bylo také pozorováno u psů po perorálních dávkách  $\geq 30$  mg/kg. Pokud byl imatinib podáván samicím potkanů 14 dnů před připuštěním a až do 6. dne březosti nebylo ovlivněno ani zabřeznutí ani počet březích samic. Po podávání dávky 60 mg/kg došlo u samic potkanů k významným postimplantačním ztrátám plodů a snížení počtu živých plodů. Tento účinek nebyl pozorován v dávkách  $\leq 20$  mg/kg.

Ve studii pre- a postnatálního vývoje u potkanů po perorálním podání 45 mg/kg/den byl 14. nebo 15. den zabřeznutí pozorován rudý výtok z vagíny. Při stejné dávce stoupl počet mrtvě narozených mláďat stejně jako počet uhynulých po narození mezi 0. až 4. dnem. U mláďat z vrhu F1 byla při stejné dávce nižší průměrná tělesná hmotnost od narození až do usmrcení a počet mláďat ve vrhu byl také snížen. Fertilita F1 nebyla ovlivněna po dávkách 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 F<sub>1</sub> generaci mláďat bezpečná dávka 15 mg/kg/den (jedna čtvrtina maximální lidské dávky 800 mg u člověka).

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

V toxikologické studii vývoje mladých (10. až 70. den postpartum) potkanů nebyly identifikovány žádné nové cílové orgány s ohledem na známé cílové orgány u dospělých potkanů. V toxikologické studii u mladých potkanů byly účinky na růst, opožděný vývoj vagíny a prepuciální separaci pozorovány v souvislosti s dávkou přibližně 0,3 až 2 krát vyšší než pediatická expozice při nejvyšší doporučené dávce 340 mg/m<sup>2</sup>. Mortalita byla zaznamenána u mladých zvířat (v době odstavení) při dávkách přibližně 2 krát průměrná pediatická expozice při nejvyšší doporučené dávce 340 mg/m<sup>2</sup>.



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  $\geq 30$  mg/kg/den. Histopatologická vyšetření jako hlavní příčinu úmrtí nebo důvodu pro utrácení zvířat odhalily kardiomyopatii (u obou pohlaví), chronickou progresivní nefropatii (u samic) a papilomy předkožkové žlázy. Cílovými orgány, pokud se týká neoplastických změn, byly ledviny, močový měchýř, uretra, předkožková a klitoridální žláza, tenké střevo, přišitá tělíska, nadledvinky a nesekretorická část žaludeční stěny.

Byly zaznamenány případy vzniku papilomů/karcinomů předkožkové/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/m<sup>2</sup>/den u pediatrických pacientů (podle AUC). Dle hodnocení No Observed Effect Level (NOEL) byla bezpečná dávka 15 mg/kg/den. Renální adenom/karcinom a papilom močového měchýře a uretry, adenokarcinomy tenkého střeva, adenomy přišitých tělísek, benigní a maligní medulární tumory nadledvinek a papilomy/karcinomy nesekretorické části žaludeční stěny byly pozorovány při dávkách 60 mg/kg/den, což představuje přibližně 1,7násobek dávky 400 mg/den běžně užívané u člověka (podle AUC) nebo dávku 800 mg/den běžně užívané u člověka, a 1,2násobek dávky 340 mg/m<sup>2</sup>/den u pediatrických pacientů (podle AUC). Dle hodnocení No Observed Effect Level (NOEL) byla bezpečná dávka 30 mg/kg/den.

Mechanismus a závažnost těchto nálezů ze studie kancerogenity u potkanů nejsou ještě u člověka objasněny.

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

Léčivá látka imatinib představuje environmentální ohrožení pro organismy v sedimentu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Imatinib medac 100 mg tvrdé tobolky

##### Obsah tobolky

Krospovidon (typ A)

Monohydrát laktózy

Magnesium–stearát

##### Obal tobolky

Želatina

Žlutý oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

#### Imatinib medac 400 mg tvrdé tobolky

##### Obsah tobolky

Krospovidon (typ A)

Monohydrát laktózy

Magnesium–stearát

##### Obal tobolky

Želatina

Žlutý oxid železitý (E172)

Oxid titaničitý (E171)

Červený oxid železitý (E172)

Černý oxid železitý (E172)

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Imatinib medac 100 mg tvrdé tobolky

Blistry z PA–Al/PVC/Al. Balení obsahuje 60 tvrdých tobolek

Imatinib medac 400 mg tvrdé tobolky

Blistry z PA–Al/PVC/Al. Balení obsahuje 30 tvrdých tobolek.

Na trhu nemusí být dostupné všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

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

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

Imatinib medac 100 mg tvrdé tobolky

EU/1/13/876/001

Imatinib medac 400 mg tvrdé tobolky

EU/1/13/876/002

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 25. září 2013

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

02/2017

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