

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

Imakrebin 100 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka filmom obložena tableta sadrži 100 mg imatiniba (u obliku imatinibmesilata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Tamno žute do smeđenarančaste, okrugle, filmom obložene tablete promjera 10,1 mm ( $\pm 5\%$ ) s urezom na jednoj strani i oznakom "100" na drugoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Imakrebin je indiciran za liječenje:

- odraslih i pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranom kroničnom mijeloidnom leukemijom (KML) s pozitivnim (Ph+) Philadelphia kromosomom (bcr-abl) kod kojih se transplantacija koštane srži ne smatra prvom linijom liječenja
- odraslih i pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi nakon neuspjeha terapije interferonom alfa, ili u akceleriranoj fazi ili blastičnoj krizi
- odraslih i pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranom akutnom limfoblastičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+ ALL) uz kemoterapiju
- odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim Ph+ ALL-om u obliku monoterapije
- odraslih bolesnika s mijelodisplastičnim/mijeloproliferativnim bolestima (MDS/MPB) povezanim s preraspodjelom gena za receptor za faktor rasta koji potječe od trombocita (PDGFR)
- odraslih bolesnika s uznapredovalim hipereozinofilnim sindromom (HES) i/ili kroničnom eozinofilnom leukemijom (KEL) s FIP1L1-PDGFR $\alpha$  preraspodjelom.

Učinak imatiniba na ishod transplantacije koštane srži nije utvrđen.

Imatinib je indiciran za:

- liječenje odraslih bolesnika s Kit (CD 117) pozitivnim inoperabilnim i/ili metastazirajućim malignim gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST)
- adjuvantno liječenje odraslih bolesnika s visokim rizikom od recidiva bolesti nakon resekcije Kit (CD117)-pozitivnog GIST-a. Bolesnici s niskim ili vrlo niskim rizikom od recidiva ne smiju primati adjuvantno liječenje

- liječenje odraslih bolesnika s inoperabilnim dermatofibrosarkomom protuberans (DFSP) i odraslih bolesnika s rekurentnim i/ili metastazirajućim DFSP-om koji nisu podobni za kirurški zahvat

Učinkovitost imatiniba u odraslih i pedijatrijskih bolesnika temelji se na ukupnim hematološkim i citogenetskim stopama odgovora i preživljenju bez progresije bolesti u bolesnika s KML-om, na hematološkim i citogenetskim stopama odgovora u bolesnika s Ph+ ALL-om i MDS/MPB-om, na hematološkim stopama odgovora u bolesnika s HES/KEL-om, na objektivnim stopama odgovora u odraslih bolesnika s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om i DFSP-om te na preživljavanju bez recidiva bolesti kod adjuvantnog liječenja GIST-a. Iskustvo s imatinibom u bolesnika s MDS/MPB-om povezanim s preraspodjelom gena za PDGFR je vrlo ograničeno (vidjeti dio 5.1). Osim kod novodijagnosticirane KML u kroničnoj fazi, ne postoje kontrolirana ispitivanja koja bi pokazala kliničku korist ili produljeno preživljenje za ove bolesti.

## 4.2. Doziranje i način primjene

### Doziranje

Liječenje treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima, odnosno malignim sarkomima.

Za doze različite od 400 mg i 800 mg (vidjeti niže navedenu preporuku za doziranje), moguće je tabletu od 100 mg prelomiti.

### Doziranje za KML u odraslih bolesnika

Za odrasle bolesnike u kroničnoj fazi KML-a preporučena doza Imakrebina iznosi 400 mg/dan. Kronična faza KML-a se definira kada su ispunjeni svi navedeni kriteriji: blasti <15% u krvi i koštanoj srži, bazofili u perifernoj krvi <20%, trombociti >100 x 10<sup>9</sup> /l.

Za odrasle bolesnike u ubrzanj fazi preporučena doza Imakrebina iznosi 600 mg/dan. Ubrzana faza se definira prisutnošću bilo kojeg od sljedećih kriterija: blasti ≥15% ali <30% u krvi ili koštanoj srži, blasti plus promijelociti ≥30% u krvi ili koštanoj srži (što daje <30% blasta), bazofili u perifernoj krvi ≥20%, trombociti <100% x 10<sup>9</sup>/l nevezano uz terapiju.

Preporučena doza Imakrebina iznosi 600 mg/dan za bolesnike u blastičnoj krizi. Blastična kriza definirana je kao ≥30% blasta u krvi ili koštanoj srži ili postojanje ekstramedularne bolesti osim hepatosplenomegalije.

Trajanje liječenja: u kliničkim ispitivanjima se liječenje imatinibom nastavljalo sve do progresije bolesti. Učinak prekida liječenja nakon postizanja potpunog citogenetskog odgovora nije ispitivan.

Povećanje doze od 400 do 600 mg ili 800 mg (dano kao 400 mg dva puta dnevno), ili od 600 mg do maksimalno 800 mg (dano kao 400 mg dva puta na dan), u bolesnika s ubrzanom fazom ili blastičnom krizom može se razmotriti u odsustvu teške nuspojave i teške neutropenije ili trombocitopenije nepovezanih s leukemijom, u sljedećim situacijama: progresija bolesti (u bilo kojem trenutku), neuspjeh u postizanju zadovoljavajućeg hematološkog odgovora nakon liječenja u trajanju od najmanje 3 mjeseca, neuspjeh u postizanju citogenetskog odgovora nakon 12 mjeseci liječenja ili gubitak ranije postignutog hematološkog i/ili citogenetskog odgovora. Nakon povećanja doze bolesnike je potrebno pažljivo pratiti jer uz više doze postoji mogućnost za povećanu učestalost nuspojava.

### Doziranje za KML u djece

U djece se doziranje treba temeljiti na veličini površine tijela (mg/m<sup>2</sup>). Doza od 340 mg/m<sup>2</sup> dnevno preporuča se u djece s kroničnom fazom KML-e i uznapredovalom fazom KML-e (ne smije se prekoračiti

ukupna doza od 800 mg). Terapija se može primjenjivati kao doza koja se daje jednom dnevno ili se dnevna doza može podijeliti u dvije primjene – jedna ujutro i jedna navečer. Postojeća preporuka doziranja temelji se na malom broju pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dio 5.1 i 5.2). Nema iskustva u liječenju djece mlađe od 2 godine.

U djece se može razmotriti povećanje doze s 340 mg/m<sup>2</sup> dnevno na 570 mg/m<sup>2</sup> dnevno (ne smije se prekoračiti ukupna doza od 800 mg) u odsustvu teške nuspojave i teške neutropenije ili trombocitopenije nepovezane s leukemijom, u sljedećim situacijama: progresija bolesti (u bilo kojem trenutku), neuspjeh u postizanju zadovoljavajućeg hematološkog odgovora nakon liječenja u trajanju od najmanje 3 mjeseca, neuspjeh u postizanju citogenetskog odgovora nakon 12 mjeseci liječenja ili gubitak ranije postignutog hematološkog i /ili citogenetskog odgovora. Nakon povećanja doze bolesnike je potrebno pažljivo pratiti jer uz više doze postoji mogućnost za povećanu učestalost nuspojava.

#### Doziranje za Ph+ ALL u odraslih bolesnika

Za odrasle bolesnike s Ph+ ALL-om preporučena doza Imakrebina iznosi 600 mg/dan. Liječnici specijalisti hematologije uključeni u liječenje ove bolesti trebaju nadzirati terapiju kroz sve faze liječenja.

Plan liječenja: na temelju postojećih podataka, Imakrebin se pokazao učinkovitim i sigurnim u dozi od 600 mg/dan u kombinaciji s kemoterapijom u indukcijskoj fazi, te u konsolidacijskoj fazi i fazi održavanja kemoterapije (vidjeti dio 5.1) u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranim Ph+ ALL-om. Trajanje terapije Imakrebinom može se razlikovati s obzirom na odabrani program liječenja, no općenito se može reći da su se dužom izloženosti Imakrebinu dobivali bolji rezultati.

Za odrasle bolesnike s recidivirajućim ili refraktornim Ph+ ALL-om, monoterapija Imakrebinom u dozi od 600 mg/dan je sigurna, učinkovita te se može davati do pojave progresije bolesti.

#### Doziranje za Ph+ ALL u djece

U djece se doziranje treba temeljiti na veličini površine tijela (mg/m<sup>2</sup>). Doza od 340 mg/m<sup>2</sup> na dan preporučuje se za djecu s Ph+ ALL (ne smije se prekoračiti ukupna doza od 600 mg).

#### Doziranje za MDS/MPB

Za odrasle bolesnike s MDS/MPB-om preporučena doza Imakrebina iznosi 400 mg/dan.

Trajanje liječenja: u jedinom kliničkom ispitivanju provedenom do sada, liječenje imatinibom je nastavljeno do progresije bolesti (vidjeti dio 5.1). U vrijeme analize, medijan trajanja liječenja bio je 47 mjeseci (24 dana – 60 mjeseci).

#### Doziranje za HES/KEL

Za odrasle bolesnike s HES/KEL-om preporučena doza Imakrebina iznosi 100 mg/dan.

Povećanje doze od 100 mg do 400 mg može se razmotriti u odsustvu nuspojave, ako se pregledom utvrdi nedovoljan odgovor na terapiju.

Liječenje treba nastaviti dokle god bolesnik ima korist od liječenja.

#### Doziranje za GIST

Za bolesnike s inoperabilnim i/ili metastazirajućim malignim GIST-om preporučena doza Imakrebina iznosi 400 mg/dan.

Postoje ograničeni podaci o učinku povećanja doze s 400 mg na 600 mg ili 800 mg u bolesnika u kojih do progresije dolazi uz nižu dozu (vidjeti dio 5.1).

Trajanje liječenja: u kliničkim ispitivanjima na bolesnicima s GIST-om, liječenje imatinibom nastavljeno je sve do progresije bolesti. U vrijeme provođenja analize, medijan trajanja liječenja iznosio je 7 mjeseci (7 dana do 13 mjeseci). Učinak prekida liječenja nakon postizanja odgovora nije ispitan.

Za adjuvantno liječenje odraslih bolesnika nakon resekcije GIST-a preporučena doza imatiniba iznosi 400 mg/dan. Do sada nije utvrđeno optimalno trajanje liječenja. Duljina liječenja u kliničkom ispitivanju koje podupire ovu indikaciju bila je 36 mjeseci (vidjeti dio 5.1).

#### Doziranje za DFSP

Za odrasle bolesnike s DFSP-om preporučena doza Imakrebina iznosi 800 mg/dan

#### Prilagođavanje doze zbog nuspojava

##### *Nehematološke nuspojave*

Ako se tijekom primjene Imakrebina razvije teška nehematološka nuspojava, liječenje se mora prekinuti sve dok se događaj ne razriješi. Nakon toga se liječenje može nastaviti ovisno o početnoj težini događaja.

Ako je povišenje bilirubina  $>3$  x institucionalne gornje granice normale (GGN) ili jetrenih transaminaza  $> 5$  x GGN vrijednosti, primjenu Imatiniba treba prekinuti sve dok se razina bilirubina ne vrati na vrijednost  $<1,5$  x GGN vrijednosti, a razine transaminaza na vrijednost  $< 2,5$  x GGN. Tada se liječenje Imakrebinom može nastaviti uz sniženu dnevnu dozu. Dozu u odraslih treba smanjiti s 400 mg na 300 mg ili sa 600 mg na 400 mg ili s 800 mg na 600 mg, a u djece sa 340 na 260 mg/m<sup>2</sup>/dan.

##### *Hematološke nuspojave*

Preporučuje se sniziti dozu ili prekinuti liječenje u slučaju teške neutropenije i trombocitopenije kao što je prikazano u tablici ispod.

Prilagodba doze u slučaju neutropenije i trombocitopenije:

HES/KEL (početna doza 100 mg)	ABN $< 1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prekinuti liječenje Imakrebinom sve dok ABN ne bude <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> i trombociti <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>2. Ponovno uvesti liječenje Imakrebinom u prijašnjoj dozi (tj. prije teške nuspojave)</li> </ol>
Kronična faza KML-a, MDS/MPB-a i GIST-a (početna doza 400 mg) HES/KEL (doza od 400 mg)	ABN $< 1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prekinuti liječenje Imakrebinom sve dok ABN ne bude <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> i trombociti <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>2. Ponovno uvesti liječenje Imakrebinom u prijašnjoj dozi (tj. prije teške nuspojave).</li> <li>3. U slučaju da je ABN ponovno <math>&lt;1,0 \times 10^9/l</math> i/ili trombociti <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>, treba ponoviti korak 1. i nastaviti primjenu Imakrebina u sniženoj dozi od 300 mg.</li> </ol>
Pedijatrijski bolesnici s kroničnom fazom KML-e (doza od 340 mg/m <sup>2</sup> )	ABN $<1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prekinuti liječenje Imakrebinom sve dok ABN ne bude <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>, a trombociti <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>2. Ponovno uvesti liječenje Imakrebinom u prijašnjoj dozi (tj. prije teške nuspojave)</li> <li>3. U slučaju ponovne pojave ABN <math>&lt;1,0 \times 10^9/l</math> i/ili trombocita <math>&lt;50 \times 10^9/l</math>, ponoviti korak 1 i ponovno uvesti Imakrebin u sniženoj dozi od</li> </ol>

		260 mg/m <sup>2</sup> .
Ubrzana faza KML-a i blastična kriza te Ph+ ALL (početna doza 600 mg)	<sup>a</sup> ABN <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l i/ili trombociti <10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Provjeriti je li citopenija povezana s leukemijom (aspirat koštane srži ili biopsija)</li> <li>2. Ako citopenija nije povezana s leukemijom, sniziti dozu Imakrebina na 400 mg.</li> <li>3. Ako citopenija potraje 2 tjedna, dalje sniziti dozu na 300 mg.</li> <li>4. Ako citopenija potraje 4 tjedna, a i dalje nije povezana s leukemijom, prekinuti liječenje Imakrebinom dok ABN ne bude <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>, a broj trombocita <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>, nakon toga nastaviti liječenje dozom 300 mg.</li> </ol>
Pedijatrijska ubrzana faza KML-e i blastična kriza (početna doza 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> ABN <0,5 x 10 <sup>9</sup> /l i/ili trombociti <10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Provjeriti je li citopenija povezana s leukemijom (aspirat koštane srži ili biopsija)</li> <li>2. Ako citopenija nije povezana s leukemijom, sniziti dozu Imakrebina na 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>3. Ako citopenija potraje 2 tjedna, dalje sniziti dozu na 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>4. Ako citopenija potraje 4 tjedna, a i dalje nije povezana s leukemijom, prekinuti liječenje Imakrebinom dok ABN ne bude <math>\geq 1 \times 10^9/l</math>, a broj trombocita <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>, nakon toga nastaviti liječenje dozom od 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
DFSP (doza od 800 mg)	ABN < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l i/ili trombociti < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prekinuti liječenje Imakrebinom sve dok ABN ne bude <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> i trombociti <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>2. Ponovno uvesti liječenje Imakrebinom u dozi od 600 mg.</li> <li>3. U slučaju da je ABN ponovno &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l i/ili trombociti &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, treba ponoviti korak 1. i nastaviti primjenu Imakrebina u smanjenoj dozi od 400 mg.</li> </ol>
ABN = apsolutni broj neutrofila <sup>a</sup> pojavljuje se nakon najmanje mjesec dana liječenja		

### *Pedijatrijska populacija*

Ne postoji iskustvo u djece s KML-om mlađom od 2 godine i s Ph+ALL mlađom od 1 godine (vidjeti dio 5.1). Postoji vrlo ograničeno iskustvo kod djece s MDS/MPB-om, DFSP-om, GIST-om i HES/KEL-om.

Sigurnost i djelotvornost imatiniba u djece s MDS/MPB-om, DFSP-om, GIST-om i HES/KEL-om mlade od 18 godina nisu utvrđene u kliničkim ispitivanjima. Trenutačno dostupni objavljeni podaci sažeti su u dijelu 5.1., ali ne mogu se dati nikakve preporuke o doziranju.

### *Insuficijencija jetre*

Imatinib se uglavnom metabolizira u jetri. Bolesnicima s blagim, umjerenim ili teškim poremećajem funkcije jetre se mora davati minimalna preporučena doza od 400 mg dnevno. Doza se može sniziti ako se ne podnosi (vidjeti dio 4.4, 4.8 i 5.2).

Klasifikacija poremećaja funkcije jetre:

Poremećaj funkcije jetre	Testovi funkcije jetre
Blagi	ukupni bilirubin: = 1,5 GGN AST: >GGN (može biti normalan ili <GGN ako je ukupni bilirubin >GGN)
Umjereni	ukupni bilirubin: >1,5 – 3,0 GGN AST: bilo koja vrijednost
Teški	ukupni bilirubin: >3,0 – 10,0 GGN AST: bilo koja vrijednost

GGN = institucionalna gornja granica normale  
AST = aspartat aminotransferaza

#### *Insuficijencija bubrega*

Bolesnici s poremećajem funkcije bubrega ili na dijalizi trebaju primati minimalnu preporučenu dozu od 400 mg dnevno kao početnu dozu. Međutim, u tih bolesnika se preporučuje oprez. Doza se može sniziti ako se ne podnosi, a ako se podnosi može se povisiti u nedostatku djelotvornosti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

#### *Starije osobe*

Farmakokinetika imatiniba nije posebno ispitivana u starijih osoba. U kliničkim ispitivanjima koja su uključivala preko 20% bolesnika u dobi od 65 godina i starijih nisu zapažene značajne farmakokinetičke razlike vezane uz dob u odnosu na ostale odrasle bolesnike. Za starije osobe nije potrebna posebna preporuka doziranja.

#### Način primjene

Propisanu dozu treba primijeniti oralno uz obrok i veliku čašu vode kako bi se rizik od gastrointestinalnih iritacija sveo na najmanju moguću mjeru. Doze od 400 mg ili 600 mg trebaju se primijeniti jednom na dan, dok se dnevna doza od 800 mg treba primijeniti kao 400 mg dvaput na dan, ujutro i navečer.

Bolesnicima koji ne mogu progutati filmom obložene tablete, tablete se mogu rastopiti u čaši negazirane vode ili soka od jabuke. Potreban broj tableta treba staviti u odgovarajući volumen tekućine (oko 50 ml za tabletu od 100 mg te 200 ml za tabletu od 400 mg) i promiješati žlicom. Suspenzija se mora primijeniti odmah nakon potpunog raspada tablete(a).

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

Kada se imatinib primjenjuje istovremeno s drugim lijekovima postoji mogućnost interakcije lijekova. Potreban je oprez kada se imatinib uzima s inhibitorima proteaza, azolskim antifungalnim lijekovima, određenim makrolidima (vidjeti dio 4.5), supstratima CYP3A4 s uskom terapijskom širinom (npr. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomid, docetaksel, kinidin) ili varfarinom i drugim derivatima kumarina (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena imatiniba i lijekova koji induciraju CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital ili *Hypericum perforatum*, poznat također kao gospina trava) može

značajno smanjiti izloženost imatinibu, što potencijalno povećava rizik od neuspjeha terapije. Zbog toga treba izbjegavati istodobnu uporabu jakih induktora CYP3A4 i imatiniba (vidjeti dio 4.5).

#### Hipotireoza

Klinički slučajevi hipotireoze prijavljeni su kod bolesnika u kojih je obavljena tireoidektomija i koji primaju nadomjesnu terapiju levotiroksinom tijekom liječenja imatinibom (vidjeti dio 4.5). U takvih bolesnika trebaju se pažljivo pratiti razine tireotropina (TSH).

#### Hepatotoksičnost

Metabolizam imatiniba odvija se uglavnom preko jetre dok se samo 13% izlučuje preko bubrega. U bolesnika s poremećajem funkcije jetre (blagi, umjereni ili teški), potrebno je pažljivo pratiti perifernu krvnu sliku i jetrene enzime (vidjeti dio 4.2, 4.8 i 5.2). Treba imati na umu da bolesnici s GIST-om mogu imati jetrene metastaze koje mogu dovesti do poremećaja funkcije jetre.

Slučajevi oštećenja jetre, uključujući zatajenje jetre i nekrozu jetre, primijećeni su kod primjene imatiniba. Kad se imatinib kombinira s visokodoznim kemoterapijskim protokolima, primijećeno je povećanje učestalosti ozbiljnih jetrenih reakcija. Potrebno je pažljivo pratiti funkciju jetre u slučajevima kad se imatinib kombinira s kemoterapijskim protokolima za koje je poznato da su povezani s poremećajem funkcije jetre (vidjeti dio 4.5 i 4.8).

#### Retencija tekućine

Pojava teške retencije tekućine (pleuralni izljev, edem, plućni edem, ascites, površinski edem) zabilježena je u približno 2,5% novodijagnosticiranih KML bolesnika koji su uzimali imatinib. Stoga se naročito preporučuje redovito kontrolirati tjelesnu težinu bolesnika. Neočekivani nagli porast tjelesne težine treba pažljivo ispitati te ukoliko je potrebno, poduzeti odgovarajuće potporne i terapijske mjere. U kliničkim ispitivanjima zabilježena je povećana učestalost tih događaja u starijih osoba te u onih koji su ranije bolovali od bolesti srca. Zbog toga se mora oprezno postupati u bolesnika s poremećenom srčanom funkcijom.

#### Bolesnici koji imaju srčane bolesti

Bolesnici s bolesti srca, faktorima rizika za zatajenje srca ili zatajenjem bubrega u anamnezi moraju se pažljivo pratiti, a svakog bolesnika sa znakovima ili simptomima koji ukazuju na zatajenje srca ili bubrega potrebno je pregledati i liječiti.

U bolesnika s hipereozinofilnim sindromom (HES) s okultnom infiltracijom HES stanica unutar miokarda, izolirani slučajevi kardiogenog šoka/disfunkcije lijevog ventrikula bili su povezani s degranulacijom HES stanica po uvođenju terapije imatinibom. Zabilježena je reverzibilnost stanje uz primjenu sistemskih steroida, cirkulatornih potpornih mjera i privremenog prestanka uzimanja imatiniba. Budući da su srčane nuspojave zabilježene manje često uz imatinib, potrebno je pažljivo procijeniti omjer koristi i rizika terapije imatinibom kod HES/KEL populacije prije početka liječenja.

Mijelodisplastične/mijeloproliferativne bolesti s preraspodjelom PDGFR gena mogu biti povezane s visokim razinama eozinofila. Prije primjene imatiniba u bolesnika s HES/KEL-om i u bolesnika s MDS/MPB-om povezanim s visokim razinama eozinofila potrebno je razmisliti o pregledu kod specijaliste kardiologa, obavljanju ehokardiograma i određivanju serumskog troponina. U slučaju abnormalnog nalaza na početku terapije je potrebno razmisliti o kontrolnom pregledu specijaliste kardiologa i profilaktičkoj primjeni sistemskih steroida (1-2 mg/kg) tijekom jednog do dva tjedna istodobno uz imatinib.

### Gastrointestinalno krvarenje

U ispitivanju u bolesnika s inoperabilnim i/ili metastatskim GIST-om zabilježena su i gastrointestinalna i intratumorska krvarenja (vidjeti dio 4.8). Na temelju raspoloživih podataka nisu identificirani predisponirajući faktori (npr. veličina tumora, lokacija tumora, poremećaji koagulacije) zbog kojih bi bolesnici s GIST-om bili izloženi većem riziku od bilo kojega tipa krvarenja. S obzirom na to da je povećana vaskularizacija i sklonost krvarenju dio prirode i kliničkog tijeka GIST-a, u svih bolesnika mora se provoditi standardna praksa i postupci za kontrolu i liječenje krvarenja.

Osim toga, gastrična antralna vaskularna ektazija (GAVE), rijetki uzrok gastrointestinalnog krvarenja, zabilježena je nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika s KML-om, ALL-om i drugim bolestima (vidjeti dio 4.8). Ukoliko je potrebno, može se razmotriti prekid liječenja imatinibom.

### Sindrom lize tumora

Zbog moguće pojave sindroma lize tumora (TLS, engl. *Tumour Lysis Syndrome*), prije početka terapije imatinibom preporuča se korekcija klinički značajne dehidracije i visokih razina mokraćne kiseline (vidjeti dio 4.8).

### Ponovna aktivacija hepatitisa B

U bolesnika koji su kronični nositelji virusa hepatitisa B pojavila se ponovna aktivacija tog virusa nakon što su primili inhibitore BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog zatajenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda.

Bolesnike je potrebno testirati na infekciju HBV-om prije početka liječenja Imakrebinom. Prije početka liječenja bolesnika s pozitivnim serološkim nalazima na hepatitis B (uključujući one s aktivnom bolešću) te za bolesnike za koje se pokaže da su pozitivni na HBV tijekom liječenja, potrebno je savjetovati se sa stručnjacima za bolesti jetre i liječenje hepatitisa B. Nositelje virusa HBV kojima je potrebno liječenje Imakrebinom potrebno je pažljivo nadzirati radi utvrđivanja eventualnih znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om tijekom terapije te nekoliko mjeseci nakon završetka terapije (vidjeti dio 4.8).

### Fototoksičnost

Izlaganje izravnoj sunčevoj svjetlosti je potrebno izbjegavati ili minimizirati zbog rizika od fototoksičnosti povezanog s liječenjem imatinibom. Bolesnike je potrebno uputiti na korištenje mjera kao što su zaštitna odjeća i sredstvo za sunčanje s visokim faktorom zaštite od sunca (SPF).

### Trombotična mikroangiopatija

Inhibitori BCR-ABL tirozin kinaze (TKI-evi) povezani su s trombotičnom mikroangiopatijom (TMA), uključujući izvješća o pojedinačnom slučaju za imatinib (vidjeti dio 4.8). Ako se laboratorijski ili klinički nalaz povezan s TMA-om javi u bolesnika koji prima imatinib, liječenje je potrebno prekinuti i provesti temeljito istraživanje TMA, uključujući ADAMTS13 aktivnost i određivanje anti-ADAMTS13-protutijela. Ako su anti-ADAMTS13-protutijela povišena istodobno sa sniženom ADAMTS13 aktivnosti, liječenje imatinibom se ne smije nastaviti.

### Laboratorijske pretrage

Tijekom liječenja imatinibom mora se redovito kontrolirati kompletna krvna slika. Liječenje imatinibom kod bolesnika s KML-om povezano je s neutropenijom ili trombocitopenijom. Međutim, pojava ovih citopenija ovisi o stadiju liječene bolesti, a mnogo su češće u bolesnika s ubrzanom fazom KML-a ili blastičnom krizom, u odnosu na bolesnike s kroničnom fazom KML-a. Liječenje imatinibom može se prekinuti ili se doza može sniziti, kao što je preporučeno u dijelu 4.2.

Funkciju jetre (transaminaze, bilirubin, alkalna fosfataza) potrebno je redovito kontrolirati u bolesnika koji primaju imatinib.

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega izgleda da je izloženost imatinibu u plazmi viša nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, vjerojatno zbog povišene razine alfa-kiselog glikoproteina u plazmi (AGP), proteina koja veže imatinib u tih bolesnika. Bolesnici s oštećenjem bubrega moraju započeti liječenje s minimalnom početnom dozom. Bolesnike s teškim oštećenjem bubrega potrebno je liječiti s oprezom. Doza se može sniziti ako se ne podnosi (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Dugotrajno liječenje imatinibom može biti povezano s klinički značajnim padom funkcije bubrega. Stoga, je važno ispitati funkciju bubrega prije početka terapije imatinibom i pažljivo pratiti tijekom terapije, uz posebnu pozornost na one bolesnike koji posjeduju faktore rizika za bubrežnu disfunkciju.

Ako se uoči bubrežna disfunkcija, potrebno je uvesti odgovarajući nadzor i liječenje u skladu sa standardnim smjernicama liječenja.

#### Pedijatrijska populacija

Prijavljeni su slučajevi zastoja u rastu koji su se pojavili kod djece i preadolescenata koji su primali imatinib. U opservacijskom ispitivanju u pedijatrijskoj populaciji s KML-om prijavljeno je statistički značajno smanjenje (nejasnog kliničkog značaja) medijana skora standardne devijacije za tjelesnu visinu nakon 12 i 24 mjeseca liječenja u dvije male podskupine bez obzira na pubertetski status ili spol. Slični rezultati su uočeni u opservacijskom ispitivanju u pedijatrijskoj populaciji s ALL-om. Preporučuje se pažljivo praćenje rasta kod djece koja se liječe imatinibom (vidjeti dio 4.8).

#### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

##### Djelatne tvari koje mogu **povisiti** koncentraciju imatiniba u plazmi:

Tvari koje inhibiraju djelovanje CYP3A4 izoenzima citokroma P450 (npr. inhibitori proteaza poput indinavira, lopinavira/ritonavira, ritonavir, sakvinavira, telaprevira, nelfinavira, boceprevira; azolni antifungalni lijekovi poput ketokonazola, itrakonazola, posakonazola, vorikonazol; određeni makrolidi poput eritromicina, klaritromicina i telitromicina ) mogu smanjiti metabolizam i povisiti koncentraciju imatiniba. U zdravih ispitanika došlo je do značajnog povećanja izloženosti imatinibu (srednja  $C_{max}$  i AUC imatiniba povećale su se za 26%, odnosno 40%) kad je imatinib primjenjivan istodobno s jednokratnom dozom ketokonazola (CYP3A4 inhibitor). Potrebno je oprezno postupati kad se imatinib primjenjuje s inhibitorima obitelji CYP3A4.

##### Djelatne tvari koje mogu **sniziti** koncentraciju imatiniba u plazmi:

Istovremena primjena lijekova koji induciraju CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenitoin, primidon ili *Hypericum perforatum*, poznat također kao gospina trava), može značajno smanjiti izloženost imatinibu, čime se potencijalno povećava rizik od neuspjeha terapije. Prethodno liječenje s višestrukim dozama rifampicina od 600 mg, nakon čega je slijedila jednokratna doza imatiniba od 400 mg, rezultiralo je sniženjem vrijednosti  $C_{max}$  i AUC  $(0-\infty)$  za najmanje 54% i 74% odgovarajućih vrijednosti bez liječenja rifampicinom. Slični rezultati su uočeni u bolesnika s malignim gliomima koji su liječeni imatinibom dok su uzimali antiepileptičke lijekove koji induciraju enzime, poput karbamazepina, okskarbazepina i fenitoina. AUC imatiniba u plazmi snizio se za 73% u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali antiepileptičke lijekove koji induciraju enzime. Istodobnu uporabu rifampicina ili drugih jakih induktora CYP3A4 i imatiniba potrebno je izbjegavati.

##### **Djelatne tvari čije bi koncentracije u plazmi imatinib mogao promijeniti**

Imatinib povećava za 2 odnosno 3,5 puta srednju vrijednost  $C_{max}$  i AUC simvastatina (CYP3A4 supstrat), što ukazuje na to da imatinib inhibira CYP3A4. Zbog toga se preporučuje oprez kada se imatinib primjenjuje s CYP3A4 supstratima s uskom terapijskom širinom (npr. ciklosporin, pimoziđ, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, borteomib, docetaksel i kinidin). Imatinib može povećati koncentraciju drugih lijekova u plazmi koje metabolizira CYP3A4 (npr. triazolol-

benzodiazepini, dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, određeni inhibitori HMG-CoA reduktaze npr. statini, itd.).

Zbog poznatog povećanog rizika od krvarenja povezanog s primjenom imatiniba (npr. hemoragija), bolesnici kojima je potrebna antikoagulantna terapija, trebaju primati niskomolekularni ili standardni heparin umjesto derivata kumarina poput varfarina.

Imatinib *in vitro* inhibira aktivnost CYP2D6 izoenzima citokroma P450 u koncentracijama koje su slične onima što utječu na aktivnost CYP3A4. Imatinib 400 mg dva puta dnevno imao je inhibitorski učinak na metabolizam metoprolola posredovan CYP2D6 pri čemu su se  $C_{max}$  i AUC metoprolola povećali za otprilike 23% (90% CI [1,16-1,30]). Izgleda da prilagođavanje doze nije neophodno kada se imatinib istovremeno primjenjuje s CYP2D6 supstratima, međutim, savjetuje se oprez kod CYP2D6 supstrata s uskim terapijskim prozorom, poput metoprolola. U bolesnika liječenih metoprololom potrebno je razmotriti klinički nadzor.

*In vitro*, imatinib inhibira paracetamol O-glukuronidaciju s  $K_i$  vrijednošću od 58,5  $\mu\text{mol/L}$ . Ovakva inhibicija nije uočena *in vivo* nakon primjene imatiniba u dozi od 400 mg i paracetamola u dozi od 1000 mg. Više doze imatiniba i paracetamola nisu proučavane.

Stoga je potreban oprez prilikom istodobne primjene visokih doza imatiniba i paracetamola.

U bolesnika u kojih je učinjena tireoidektomija i koji primaju levotiroksin, izloženost levotiroksinu u plazmi može biti snižena, kada se imatinib istodobno primjenjuje (vidjeti dio 4.4.). Stoga se preporučuje oprez. Međutim, mehanizam uočene interakcije trenutno nije poznat.

U Ph+ ALL bolesnika postoji kliničko iskustvo istodobne primjene imatiniba s kemoterapijom (vidjeti dio 5.1), no lijek-lijek interakcije između imatiniba i kemoterapijskih protokola nisu dobro karakterizirane. Nuspojave imatiniba, npr. hepatotoksičnost, mijelosupresija ili druge, mogu se pojačati te je zabilježeno da istodobna primjena s L-asparaginazom može biti povezana s povećanom hepatotoksičnošću (vidjeti dio 4.8). Stoga primjena imatiniba u kombinaciji zahtijeva posebne mjere opreza.

Imatinib može imati potencijal odgoditi klirens metotreksata, osobito kad se metotreksat koristi u visokim dozama ( $>500 \text{ mg/m}^2$ ) Preporučuje se oprez kada se Imakrebin primjenjuje istodobno s metotreksatom.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

##### Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i u razdoblju od najmanje 15 dana nakon prestanka liječenja imatinibom.

##### Trudnoća

Podaci o primjeni imatiniba u trudnica su ograničeni. Postoje post-marketinška izvješća o spontanim pobačajima i dojenčadi s kongenitalnim anomalijama u žena koje su uzimale imatinib. No, ispitivanja na životinjama pokazala su da postoji reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3.), dok potencijalni rizik za plod nije poznat. Imatinib se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je njegova primjena neophodna. Ako se primjenjuje tijekom trudnoće, liječnik bolesnica mora biti informirana o potencijalnom riziku za plod.

##### Dojenje

Postoje ograničene informacije o distribuciji imatiniba u majčino mlijeko. Ispitivanja u dvije dojilje otkrila su da se i imatinib i njegov djelatni metabolit mogu distribuirati u majčino mlijeko. Omjer koncentracije u

mlijeku i plazmi ispitivan u jedne bolesnice bio je 0,5 za imatinib i 0,9 za metabolit, što ukazuje na veću distribuciju metabolita u mlijeko. Uzimajući u obzir kombiniranu koncentraciju imatiniba i metabolita i maksimalni dnevni unos mlijeka od strane dojenčeta, očekuje se da je ukupna izloženost niska (~10% terapijske doze). Međutim, budući da učinci izloženosti niskim dozama imatiniba u dojenčadi nisu poznati, žene ne smiju dobiti tijekom liječenja i u razdoblju od najmanje 15 dana nakon prestanka liječenja imatinibom.

#### Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nije bilo utjecaja na plodnost mužjaka i ženki štakora, iako su uočeni učinci na reproduktivne parametre (vidjeti dio 5.3.). Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima koji su primali imatinib i njegov učinak na plodnost i gametogenezu. Bolesnici zabrinuti za svoju plodnost za vrijeme liječenja imatinibom, trebali bi se posavjetovati sa svom liječnikom.

### **4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Bolesnike treba obavijestiti o postojanju mogućnosti da tijekom liječenja imatinibom nastupe nuspojave poput omaglice, zamagljenog vida ili somnolencije. Stoga se preporuča oprez pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

### **4.8. Nuspojave**

#### Sažetak sigurnosnog profila

Bolesnici s uznapredovalim stadijima zloćudnih bolesti mogu imati brojna zbunjujuća medicinska stanja koja otežavaju utvrđivanje uzročnosti nuspojava zbog niza simptoma vezanih za osnovnu bolest, njezinu progresiju te istovremenu primjenu mnogobrojnih lijekova.

U kliničkim ispitivanjima KML-e, ukidanje lijeka zbog nuspojava povezanih s njegovom primjenom zapaženo je u 2,4% novodijagnosticiranih bolesnika, 4% bolesnika u kasnoj kroničnoj fazi nakon neuspjeha terapije interferonom, 4% bolesnika u akceleriranoj fazi nakon neuspjeha terapije interferonom i 5% bolesnika u blastičnoj krizi nakon neuspjeha terapije interferonom. U ispitivanju GIST-a, primjena ispitivanog lijeka je prekinuta u 4% bolesnika zbog nuspojava povezanih s njegovom primjenom.

Nuspojave su bile slične u svim indikacijama, uz dvije iznimke. Više mijelosupresije je primijećeno kod bolesnika s KML nego u bolesnika s GIST-om čemu je uzrok najvjerojatnije bolest u podlozi. U ispitivanjima bolesnika s inoperabilnim i/ili metastatskim GIST-om, 7(5%) bolesnika imalo je GI krvarenje CTC stupnja 3/4 (3 bolesnika), intratumorsko krvarenje (3 bolesnika) ili oboje (1 bolesnik). Uzrok GI krvarenja mogle bi biti lokacije GI tumora (vidjeti dio 4.4.). Krvarenja u probavnom sustavu i tumoru mogu biti ozbiljna, a ponekad i sa smrtnim ishodom. Najčešće prijavljene nuspojave ( $\geq 10\%$ ) koje su povezane s primjenom lijeka bile su u obje situacije blaga mučnina, povraćanje, proljev, bol u abdomenu, umor, mialgija, grčevi u mišićima i osip. U svim su ispitivanjima površinski edemi bili čest nalaz, a opisani su u prvome redu kao periorbitalni edemi ili kao edemi donjih ekstremiteta. No, ti su edemi rijetko bili teški te se mogu liječiti diureticima, drugim suportivnim mjerama ili snižavanjem doze imatiniba.

Kad se imatinib kombinira s visokom dozom kemoterapije u Ph+ ALL bolesnika, primijećena je prolazna toksičnost za jetru u obliku povišenja transaminaza i hiperbilirubinemije. Imajući na umu ograničenost baze podataka o sigurnosti primjene, dosad prijavljeni štetni događaji u djece odgovaraju poznatome sigurnosnom profilu u odraslih bolesnika s Ph+ ALL. Baza sigurnosnih podataka za djecu s Ph+ALL vrlo je ograničena iako nisu uočena nikakva nova sigurnosna pitanja.

Razne se nuspojave, kao što su pleuralni izljev, ascites, plućni edem i brzo dobivanje na težini s ili bez površinskih edema, mogu se zajednički opisati kao "retencija tekućine". Te se reakcije obično mogu liječiti tako da se imatinib privremeno prestane davati te da se primijene diuretici i druge odgovarajuće potporne mjere. No, neke od tih reakcija mogu biti ozbiljne ili opasne po život, pa je nekoliko bolesnika s blastičnom krizom umrlo s kompleksnom kliničkom anamnezom pleuralnog izljeva, kongestivnog zatajenja srca i zatajenja bubrega. U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima nije bilo posebnih nalaza o sigurnosti primjene.

#### Tablični popis nuspojava

Nuspojave zabilježene u više od jednoga izoliranog slučaja navedene su niže u tekstu po klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti se definiraju kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su poredane prema učestalosti, najčešće nuspojave navedene su prve.

Nuspojave i njihove učestalosti navedene u Tablici 1.

**Tablica 1** Tablični popis nuspojava

<b>Infekcije i infestacije</b>	
<i>manje često:</i>	herpes zoster, herpes simplex, nazofaringitis, upala pluća <sup>1</sup> , sinusitis, celulitis, infekcija gornjih dišnih puteva, influenza, infekcija mokraćnog sustava, gastroenteritis, sepsa
<i>rijetko:</i>	gljivična infekcija
<i>nepoznato:</i>	ponovna aktivacija hepatitisa B*
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorenine (uključujući ciste i polipe)</b>	
<i>rijetko:</i>	sindrom lize tumora
<i>nepoznato:</i>	tumorsko krvarenje/tumorska nekroza*
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
<i>nepoznato:</i>	anafilaktički šok*
<b>Poremećaj krvi i limfnog sustava</b>	
<i>vrlo često:</i>	neutropenija, trombocitopenija, anemija
<i>često:</i>	pancitopenija, febrilna neutropenija
<i>manje često:</i>	trombocitemija, limfopenija, depresija koštane srži, eozinofilija, limfadenopatija
<i>rijetko:</i>	hemolitička anemija, trombotična mikroangiopatija
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
<i>često:</i>	anoreksija
<i>manje često:</i>	hipokalemija, povećan apetit, hipofosfatemija, smanjen apetit, dehidracija, giht, hiperuricemija, hiperkalcemija, hiperglikemija, hiponatremija
<i>rijetko:</i>	hiperkalemija, hipomagnezija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
<i>često:</i>	insomnija
<i>manje često:</i>	depresija, smanjeni libido, anksioznost
<i>rijetko:</i>	konfuzija
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
<i>vrlo često:</i>	glavobolja <sup>2</sup>

<i>često:</i>	omaglica, paraestezija, poremećaj okusa, hipoestezija
<i>manje često:</i>	migrena, somnolencija, sinkopa, periferna neuropatija, poremećaj pamćenja, ishijalgija, sindrom nemirnih nogu, tremor, cerebralno krvarenje
<i>rijetko:</i>	povišen intrakranijski tlak, konvulzije, optički neuritis
<i>nepoznato:</i>	cerebralni edem*
<b>Poremećaji oka</b>	
<i>često:</i>	edem kapaka, pojačano suženje, konjunktivalno krvarenje, konjunktivitis, suhe oči, zamagljen vid
<i>manje često:</i>	iritacija oka, bol u oku, orbitalni edem, krvarenje bjeloočnice, krvarenje mrežnice, blefaritis, makularni edem
<i>rijetko:</i>	katarakta, glaukom, papiloedem
<i>nepoznato:</i>	krvarenje u staklasto tijelo*
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
<i>manje često:</i>	vertoglavica, tinitus, gubitak sluha
<b>Srčani poremećaji</b>	
<i>manje često:</i>	palpitacije, tahikardija, kongestivno zatajenje srca <sup>3</sup> , plućni edem
<i>rijetko:</i>	aritmija, fibrilacija atrija, srčani zastoj, infarkt miokarda, angina pektoris, perikardijalni izljev
<i>nepoznato:</i>	perikarditis*, tamponada srca*
<b>Krvožilni poremećaji<sup>3</sup></b>	
<i>često:</i>	crvenilo uz osjećaj vrućine, hemoragija
<i>manje često:</i>	hipertenzija, hematoma, subduralni hematoma, periferna hladnoća, hipotenzija, Raynaudov fenomen
<i>nepoznato:</i>	tromboza/embolija*
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</b>	
<i>često:</i>	dispneja, epistaksa, kašalj
<i>manje često:</i>	pleuralni izljev <sup>5</sup> , faringolaringealna bol, faringitis
<i>rijetko:</i>	pleuralna bol, plućna fibroza, plućna hipertenzija, plućno krvarenje
<i>nepoznato:</i>	akutno zatajenje disanja <sup>11</sup> *, intersticijska plućna bolest*
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
<i>vrlo često:</i>	mučnina, proljev, povraćanje, dispepsija, bol u abdomenu <sup>6</sup>
<i>često:</i>	flatulencija, abdominalna distenzija, gastroezofagealni refluks, konstipacija, suhoća usta, gastritis
<i>manje često:</i>	stomatitis, ulceracija u ustima, gastrointestinalno krvarenje <sup>7</sup> , podrigivanje, melena, ezofagitis, ascites, želučani ulkus, hematemeza, helitis, disfagija, pankreatitis
<i>rijetko:</i>	kolitis, ileus, upalna bolest crijeva
<i>nepoznato:</i>	Ileus/ intestinalna opstrukcija*, gastrointestinalna perforacija*, divertikulitis*, гастриčna antralna vaskularna ektazija (GAVE)*
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
<i>često:</i>	povišeni jetreni enzimi
<i>manje često:</i>	hiperbilirubinemija, hepatitis, žutica
<i>rijetko:</i>	zatajenje jetre <sup>8</sup> , nekroza jetre
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
<i>vrlo često:</i>	periorbitalni edem, dermatitis/ekcem/osip
<i>često:</i>	svrbež, edem lica, suha koža, eritem, alopecija, noćno znojenje, reakcije fotosenzitivnosti
<i>manje često:</i>	pustularni osip, kontuzije, pojačano znojenje, urtikarija, ehimoza,

	povećana sklonost nastanku modrica, hipotrihoza, hipopigmentacija kože, ekfolijativni dermatitis, onihoklazija, folikulitis, petehije, psorijaza, purpura, hiperpigmentacija kože, bulozne erupcije, panikulitis <sup>12</sup>
<i>rijetko:</i>	akutna febrilna neutrofilna dermatoza (Sweetov sindrom), promjena boje nokta, angioedem, vesikularni osip, multiforni eritem, leukocitoklastični vaskulitis, Stevens-Johnsonov sindrom, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), pemfigus*
<i>nepoznato:</i>	sindrom palmoplantarne eritrodisestezijske*, lichenoidna keratoza*, lichen planus*, toksična epidermalna nekroliza*, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)*, pseudoporfirija*
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
<i>vrlo često:</i>	spazam i grčevi mišića, bol u mišićno-koštanom sustavu uključujući mialgiju <sup>9</sup> , artralgijsku, bol u kostima <sup>10</sup>
<i>često:</i>	oticanje zglobova
<i>manje često:</i>	ukočenost zglobova i mišića, osteonekroza*
<i>rijetko:</i>	slabost mišića, artritis, rabdomioliza/miopatija
<i>nepoznato:</i>	zastoj u rastu kod djece*
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
<i>manje često:</i>	bubrežna bol, hematurija, akutno zatajenje bubrega, povećana učestalost mokrenja
<i>nepoznato:</i>	kronično zatajenje bubrega
<b>Poremećaj reproduktivnog sustava i dojki</b>	
<i>manje često:</i>	ginekomastija, erektilna disfunkcija, menoragija, nepravilan menstrualni ciklus, seksualna disfunkcija, bol u bradavicama, povećanje dojki, edem skrotuma
<i>rijetko:</i>	hemoragična cista žutog tijela/hemoragična cista jajnika
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
<i>vrlo često:</i>	retencija tekućine i edem, umor
<i>često:</i>	slabost, pireksija, anasarka, zimica, tresavica
<i>manje često:</i>	bol u prsnom košu, malaksalost
<b>Pretrage</b>	
<i>vrlo često:</i>	povećanje tjelesne težine
<i>često:</i>	smanjenje tjelesne težine
<i>manje često:</i>	povišen kreatinin u krvi, povišena kreatin-fosfokinaza u krvi, povišena laktat-dehidrogenaza u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi
<i>rijetko:</i>	povišena amilaza u krvi
<p>* Ove vrste reakcija zabilježene su uglavnom nakon stavljanja imatiniba u promet. To uključuje spontano prijavljivanje nuspojava, kao i ozbiljne štetne događaje iz trenutno provedenih ispitivanja, proširenih pristupnih programa za bolesnike, kliničkih farmakoloških studija i eksplorativnih studija u neodobrenim indikacijama. Budući da su te reakcije zabilježene u populaciji nepoznate veličine, nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu incidenciju ili utvrditi uzročnu povezanost s izloženošću imatinibu.</p> <p>1. Upala pluća je najčešće zabilježena u bolesnika s transformiranom KML-om i bolesnika s GIST-om.</p> <p>2. Glavobolja je najčešća kod bolesnika s GIST-om.</p>	

3. Na temelju procjene bolesnik-godina, srčani događaji uključujući kongestivno zatajenje srca češće su bili uočeni u bolesnika s transformiranom KML-om, nego u bolesnika s kroničnom KML-om.
4. Crvenilo uz osjećaj vrućine bilo je najčešće u bolesnika s GIST-om, a krvarenja (hematomi, hemoragije) su najčešće opažena kod bolesnika s GIST-om i bolesnika s transformiranom KML-om (KML-akcelerirana faza i KML-blastična kriza).
5. Pleuralni izljev je češće zabilježen u bolesnika s GIST-om i u bolesnika s transformiranom KML-om (KML-akcelerirana faza i KML-blastična kriza), nego u bolesnika s kroničnom KML-om.
6. i 7. Bol u abdomenu i krvarenje u probavnom sustavu najčešće je opaženo kod bolesnika s GIST-om.
8. Zabilježeno je nekoliko smrtnih slučajeva zbog zatajenja jetre i nekroze jetre.
9. Nakon stavljanja lijeka u promet primijećena je mišićno-koštana bol koja se javlja tijekom liječenja imatinibom, kao i nakon prekida liječenja.
10. Bol u mišićno-koštanom sustavu i povezani događaji su češće opaženi kod bolesnika s KML, nego kod bolesnika s GIST-om.
11. Smrtni slučajevi zabilježeni su u bolesnika s uznapredovalom bolešću, teškim infekcijama, teškom neutropenijom i drugim ozbiljnim popratnim stanjima.
12. Uključujući nodozni eritem

### Abnormalne vrijednosti laboratorijskih testova

#### *Hematologija*

Kod KML-e citopenije su, osobito neutropenija i trombocitopenija, bile stalne nalaz u svim ispitivanjima, s naznakom da je učestalost veća uz visoke doze  $\geq 750$  mg (ispitivanje faze I). Međutim, pojava citopenija također je jasno ovisila o stadiju bolesti, kod čega je učestalost neutropenija stupnja 3 i 4 (ABN  $< 1,0 \times 10^9/l$ ) i trombocitopenija (broj trombocita  $< 50 \times 10^9/l$ ) bila između 4 i 6 puta već a u blastičnoj krizi i akceleriranoj fazi (59- 64% i 44-63% za neutropeniju odnosno trombocitopeniju) u usporedbi s novodijagnosticiranim bolesnicima u kroničnoj fazi KML-e (16,7% neutropenija i 8,9% trombocitopenija). U novodijagnosticiranih bolesnika u kroničnoj fazi KML-e neutropenija stupnja 4 (ABN  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) i trombocitopenija (broj trombocita  $< 10 \times 10^9/l$ ) su primijećene u 3,6% odnosno  $< 1,0\%$  bolesnika. Medijan vremena trajanja neutropenijskih i trombocitopenijskih epizoda obično se kretao od 2 do 3 tjedna, odnosno od 3 do 4 tjedna. Te se epizode obično mogu liječiti ili snižavanjem doze ili prekidanjem liječenja imatinibom, no u rijetkim slučajevima mogu dovesti i do trajnog prekida liječenja. U pedijatrijskih bolesnika s KML-om najčešće uočene toksičnosti bile su citopenije 3. ili 4. stupnja uključujući neutropeniju, trombocitopeniju i anemiju. Općenito su se javljale unutar prvih nekoliko mjeseci terapije.

U ispitivanju s bolesnicima s inoperabilnim i/ili metastatskim GIST-om, anemija stupnja 3 i 4 prijavljena je u 5,4%, odnosno 0,7% bolesnika i možda je bila povezana s gastrointestinalnim ili intratumorskim krvarenjem barem u nekih od tih bolesnika. Neutropenija stupnja 3 i 4 zapažena je u 7,5%, odnosno u 2,7% bolesnika, a trombocitopenija stupnja 3 u 0,7% bolesnika. Trombocitopenija stupnja 4 nije se javila niti u jednog bolesnika. Do sniženja broja leukocita (WBC) i broja neutrofila uglavnom je došlo tijekom prvih šest tjedana terapije, a vrijednosti su nakon toga ostale relativno stabilne.

#### *Biokemija*

Značajno povišenje vrijednosti transaminaza ( $< 5\%$ ) ili bilirubina ( $< 1\%$ ) uočeno je u bolesnika s KML-om i obično je liječeno sniženjem doze ili prekidom terapije (medijan vremena trajanja tih epizoda bio je približno tjedan dana). Liječenje je trajno prekinuto zbog abnormalnih vrijednosti jetrenih laboratorijskih testova u manje od 1% bolesnika s KML-om. U bolesnika s GIST-om (ispitivanje B2222), uočeno je 6,8% povišenja vrijednosti ALT-a (alanin aminotransferaza) stupnja 3 i 4 te 4,8% povišenja AST-a (aspartat aminotransferaza) stupnja 3 i 4. Povišenje vrijednosti bilirubina iznosilo je 3%.

Bilo je slučajeva citolitičkog i kolestatskog hepatitisa i zatajenja jetre; neki su od njih završili smrtnim ishodom, uključujući jednog bolesnika na visokoj dozi paracetamola.

#### Opis odabranih nuspojava:

##### *Ponovna aktivacija hepatitisa B*

Ponovna aktivacija hepatitisa B zabilježena je u vezi s inhibitorima BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog zatajenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda (vidjeti dio 4.4).

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#)

## **4.9. Predoziranje**

Iskustvo s dozama višim od preporučene terapijske doze je ograničeno. Zabilježeni su spontani i literaturni izolirani slučajevi predoziranja imatinibom. U slučaju predoziranja bolesnika treba promatrati i poduzeti odgovarajuće simptomatsko liječenje. Općenito, zabilježeni ishod u ovim slučajevima bio je "poboljšanje" ili "oporavak". Zabilježeni su sljedeći događaji s različitim rasponima doza:

#### Populacija odraslih osoba

1200 do 1600 mg (trajanje je variralo između 1 i 10 dana): mučnina, povraćanje, proljev, osip, eritem, edem, oticanje, umor, mišićni spazam, trombocitopenija, pancitopenija, bol u abdomenu, glavobolja, smanjeni apetit.

1800 do 3200 mg (najviše 3200 mg dnevno tijekom 6 dana): slabost, mialgija, povišene vrijednosti kreatinin fosfokinaze, povišene vrijednosti bilirubina, gastrointestinalna bol.

6400 mg (jednokratna doza): u literaturi je zabilježen jedan slučaj jednog bolesnika s mučninom, povraćanjem, bolovima u abdomenu, pireksijom, oticanjem lica, sniženim brojem neutrofila, povišenjem vrijednosti transaminaza.

8 do 10 g (jednokratna doza): zabilježeni su povraćanje i gastrointestinalna bol.

#### Pedijatrijska populacija

Kod jednog trogodišnjeg dječaka izloženog jednokratnoj dozi od 400 mg došlo je do povraćanja, proljeva i anoreksije, dok je kod drugog trogodišnjeg dječaka izloženog jednokratnoj dozi od 980 mg došlo do smanjenog broja leukocita i proljeva.

U slučaju predoziranja, potrebno je promatrati bolesnika i provoditi odgovarajuće potpuno liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1. Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori BCR-ABL tirozin kinaze, ATK oznaka: L01EA01

#### Mehanizam djelovanja

Imatinib je mala molekula i inhibitor protein-tirozin kinaze koja potentno inhibira aktivnost Bcr-Abl tirozin kinaze (TK) kao i nekoliko receptora TK-e: Kit, receptor faktora matičnih stanica (SCF, engl. *Stem Cell Factor*) kodiran c-Kit proto-onkogenom, receptore za diskoidinsku domenu (DDR1 i DDR2, engl.

*Discoidin Domain Receptors*), receptor faktora stimulacije kolonija (CSF-1R, engl. *Colony Stimulating Factor Receptor*) i alfa i beta receptore faktora rasta podrijetla iz trombocita (PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Imatinib također može inhibirati stanične događaje posredovane aktivacijom ovih receptora kinaza.

#### Farmakodinamički učinci

Imatinib je inhibitor protein-tirozin kinaze koji snažno inhibira Bcr-Abl tirozin kinazu na *in vitro*, staničnom te *in vivo* nivou. Ova tvar selektivno inhibira proliferaciju te inducira apoptozu u Bcr-Abl pozitivnim staničnim linijama kao i u mladim leukemijskim stanicama osoba koje boluju od KML-e s pozitivnim Philadelphia kromosomom i od akutne limfoblastične leukemije (ALL).

Ova tvar *in vivo* pokazuje antitumorsko djelovanje kao i samostalni agens na životinjskim modelima u kojima se koriste Bcr-Abl pozitivne tumorske stanice.

Imatinib je također inhibitor receptorskih tirozin kinaza za faktor rasta koji potječe od trombocita (PDGF), PDGF-R, i za faktor matičnih stanica (SCF), c-Kit, te inhibira stanične događaje do kojih dolazi posredstvom PDGF-a i SCF-a. *In vitro*, imatinib inhibira proliferaciju te inducira apoptozu u stanicama gastrointestinalnog stromalnog tumora (GIST) koje ispoljavaju aktivaciju *kit* mutacije. U patogenezu MDS/MPB-a, HES/KEL-a i DFSP-a uključena je ili konstitutivna aktivacija receptora za PDGF ili Abl protein-tirozin kinaza koja nastaje kao posljedica fuzije pri čemu se javljaju različiti partnerski proteini ili konstitutivno stvaranje PDGF-a. Imatinib inhibira signaliziranje i proliferaciju stanica izazvanu nepravilno reguliranom aktivnošću PDGFR-a i Abl kinaze.

#### Klinička ispitivanja kod kronične mijeloične leukemije

Učinkovitost imatiniba temelji se na općim hematološkim i citogenetskim stopama odgovora i preživljavanju bez progresije bolesti. Osim kod novodijagnosticirane kronične faze KML-a, ne postoje kontrolirana ispitivanja koja pokazuju kliničku korist kao što je poboljšanje simptoma povezanih s bolešću ili produljenje preživljenja.

Tri velika, internacionalna, otvorena, nekontrolirana klinička ispitivanja faze II provedena su u bolesnika s KML-om s pozitivnim Philadelphia (Ph+) kromosomom, u uznapredovaloj, blastičnoj ili ubrzanoj fazi bolesti, s drugim Ph+ leukemijama ili u bolesnika s KML-om u kroničnoj fazi, ali u kojih nije uspjela prethodna terapija interferonom-alfa (IFN). U bolesnika s novodijagnosticiranim Ph+ KML-om provedeno je jedno veliko, otvoreno, multicentrično, internacionalno, randomizirano ispitivanje faze III. Osim toga, djeca su liječena u dva ispitivanja faze I i jednom ispitivanju faze II.

U svim kliničkim ispitivanjima 38-40% bolesnika bilo je u dobi  $\geq 60$  godina, a 10-12% bolesnika bilo je u dobi  $\geq 70$  godina.

#### Kronična faza, novodijagnosticirani

U ovom ispitivanju faze III. u odraslih bolesnika uspoređivalo se liječenje ili samo s jednim agensom - imatinibom ili s kombinacijom interferona-alfa (IFN) plus citarabina (Ara-C). Bolesnicima koji su pokazivali izostanak odgovora (izostanak potpunog hematološkog odgovora (CHR) nakon 6 mjeseci, porast vrijednosti WBC-a, nikakav veliki citogenetski odgovor (MCyR) nakon 24 mjeseca), gubitak odgovora (gubitak CHR-a ili MCyR-a) ili tešku nepodnošljivost liječenja, odobreno je da prijeđu u alternativni krak liječenja. U imatinib kraku, bolesnici su liječeni dozom od 400 mg na dan. U IFN kraku, bolesnici su liječeni ciljanom dozom IFN-a od 5 MIU/m<sup>2</sup>/dan supkutano u kombinaciji sa supkutanim Ara-C u dozi od 20 mg/m<sup>2</sup>/dan u trajanju od 10 dana/mjesec.

Ukupan broj od 1106 bolesnika je randomiziran po 553 ispitanika u svaki krak. Početne karakteristike bile su dobro uravnotežene između oba kraka. Medijan dobi je iznosio 51 godinu (u rasponu od 18-70 godina), kod čega je 21,9% bolesnika bilo  $\geq 60$  godina. Bilo je 59% muškaraca i 41% žena; 89,9% bijelaca i 4,7%

crnaca. Sedam godina nakon uključivanja posljednjeg bolesnika, medijan trajanja prve linije liječenja bio je 82 mjeseca u imatinib kraku, odnosno 8 mjeseci u INF kraku. Medijan trajanja druge linije liječenja za imatinib bio je 64 mjeseca. Ukupno gledajući, prosječna vrijednost dnevne doze dane bolesnicima koji su primali prvu liniju liječenja lijekom imatinib iznosila je  $406 \pm 76$  mg. Primarni ishod ispitivanja djelotvornosti bio je preživljenje bez progresije. Progresija je definirana kao bilo koji od sljedećih događaja: progresija u ubranu fazu ili blastičnu krizu, smrt, gubitak CHR-a ili MCyR-a, ili u bolesnika koji ne postižu CHR povećanje vrijednosti WBC-a unatoč odgovarajućem terapijskom liječenju. Veliki citogenetski odgovor, hematološki odgovor, molekularni odgovor (procjena minimalnog zaostatka bolesti), vrijeme do ubrane faze ili blastične krize i preživljenje, glavni su sekundarni ishodi. Odgovori su prikazani u Tablici 2.

**Tablica 2 Odgovor u ispitivanju novodijagnosticiranog KML-a (84-mjesečni podaci)**

<b>(Najbolje stope odgovora)</b>	<b>imatinib n=553</b>	<b>IFN+Ara-C n=553</b>
<b>Hematološki odgovor</b>		
CHR stopa n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[95% CI]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
<b>Citogenetski odgovor</b>		
Veliki odgovor n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% CI]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
Potpuni CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Djelomični CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekularni odgovor **		
Veliki odgovor nakon 12 mjeseci (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Veliki odgovor nakon 24 mjeseca (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Veliki odgovor nakon 84 mjeseca (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* $p < 0,001$ , Fischerov egzaktan test		
** postotci molekularnog odgovora se temelje na dostupnim uzorcima		
<b>Kriteriji hematološkog odgovora (svi se odgovori moraju potvrditi nakon <math>\geq 4</math> tjedna):</b>		
WBC $< 10 \times 10^9/l$ , trombociti $< 450 \times 10^9/l$ , mijelociti+metamijelociti $< 5\%$ u krvi, nema blasta i promijelocita u krvi, bazofili $< 20\%$ , nema ekstramedularne zahvaćenosti		
<b>Kriteriji citogenetskog odgovora:</b> potpun (0% Ph+ metafaza), djelomičan (1-35%), manji (36-65%) ili minimalan (66-95%). Veliki odgovor (0-35%) je kombinacija potpunih i djelomičnih odgovora.		
<b>Kriteriji velikog molekularnog odgovora:</b> u perifernoj krvi, sniženje $\geq 3$ logaritma u količini Bcr-Abl transkripcija (mjereno kvantitativnom real-time PCR metodom pomoću reverzne transkriptaze) u odnosu na standardiziranu osnovnu vrijednost.		

Stope potpunog hematološkog odgovora, velikog citogenetskog odgovora (MCyR) i potpunog citogenetskog odgovora (CCyR) za prvu liniju liječenja procijenjene su korištenjem Kaplan- Meierovog pristupa, pri čemu su izostanci odgovora izostavljeni kod datuma zadnjeg pregleda. Korištenjem tog pristupa, procijenjene kumulativne stope odgovora za prvu liniju liječenja lijekom imatinib su se poboljšale od 12 mjeseci do 84 mjeseca terapije kako slijedi: CHR od 96,4% do 98,4% i CCyR od 69,5% do 87,2%.

Nakon 7 godina praćenja, u imatinib kraku bilo je 93 (16,8%) događaja progresije: 37 (6,7%) je uključivalo progresiju u ubranu fazu/blastičnu krizu, 31 (5,6%) gubitak MCyR-a, 15 (2,7%) gubitak CHR-a ili povećanje WBC-a i 10 (1,8%) smrtnih slučajeva nevezanih uz KML. S druge strane, u

INF+Ara-C kraku bilo je 165 (29,8%) događaja, od kojih se 130 javilo tijekom prve linije liječenja INF+Ara-C-om.

Procijenjena stopa bolesnika bez progresije u ubranu fazu ili blastičnu krizu nakon 84 mjeseca bila je značajno viša u imatinib kraku u usporedbi s IFN krakom (92,5% prema 85,1%,  $p < 0,001$ ). Godišnja stopa progresije u ubranu fazu ili blastičnu krizu smanjivala se s vremenom trajanja terapije, i bila je manja od 1% godišnje u četvrtoj i petoj godini. Procijenjena stopa preživljenja bez progresije nakon 84 mjeseca bila je 81,2% u imatinib kraku i 60,6% u kontrolnom kraku ( $p < 0,001$ ). Kod lijeka imatinib su se godišnje stope progresije bilo koje vrste također smanjivale s vremenom.

Ukupno je umro 71 (12,8%) bolesnik iz imatinib skupine i 85 (15,4%) bolesnika iz INF+Ara-C skupine. Nakon 84 mjeseca, procijenjeno ukupno preživljenje iznosi 86,4% (83, 90) u odnosu na 83,3% (80, 87) u randomiziranoj imatinib, odnosno INF+Ara-C skupini ( $p = 0,073$ , log-rang test). Na to vrijeme-do-događaja kao cilj ispitivanja je snažno utjecala visoka stopa prelazaka sa INF+Ara-C na imatinib. Učinak liječenja lijekom imatinib na preživljenje u kroničnoj fazi novodijagnosticiranog KML-a je dodatno ispitivan u retrospektivnoj analizi gore navedenih imatinib podataka uz primarne podatke iz drugog ispitivanja faze III u kojem je primjenjivan INF+Ara-C ( $n = 325$ ) u identičnom režimu. U toj retrospektivnoj analizi pokazana je superiornost lijeka imatinib nad INF+Ara-C-om u ukupnom preživljenju ( $p < 0,001$ ); unutar 42 mjeseca, umrlo je 47 (8,5%) bolesnika na lijeku imatinib i 63 (19,4%) bolesnika na INF+Ara-C-u.

Stupanj citogenetskog odgovora i molekularnog odgovora imao je jasan učinak na dugotrajne ishode u bolesnika na lijeku imatinib. Dok je otprilike 96% bolesnika s CCyR-om, odnosno 93% bolesnika s PCyR-om nakon 12 mjeseci bilo bez progresije u ubranu fazu/blastičnu krizu nakon 84 mjeseca, samo je 81% bolesnika bez MCyR nakon 12 mjeseci bilo bez progresije u uznapredovali KML nakon 84 mjeseca ( $p < 0,001$  ukupno,  $p = 0,25$  između CCyR-a i PCyR-a). Za bolesnike sa smanjenjem Bcr- Abl transkripcija za najmanje 3 logaritma nakon 12 mjeseci, vjerojatnost zadržavanja stanja bez progresije u ubranu fazu/blastičnu krizu bila je 99% nakon 84 mjeseca. Slični nalazi su nađeni i na temelju analize pokazatelja nakon 18 mjeseci.

U toj studiji, dozvoljena su povišenja doze od 400 mg na dan na 600 mg na dan, zatim od 600 mg na dan na 800 mg na dan. Nakon 42 mjeseca praćenja, 11 bolesnika doživjelo je potvrđeni gubitak (unutar 4 tjedna) njihovog citogenetskog odgovora. Od tih 11 bolesnika, 4 bolesnika su prešla na višu dozu do 800 mg na dan te ih je dvoje ponovno postiglo citogenetski odgovor (1 djelomični i 1 potpuni, a taj je također postigao i molekularni odgovor), dok je od 7 bolesnika koji nisu prešli na višu dozu samo jedan ponovno postigao potpuni citogenetski odgovor. Postotak nekih nuspojava bio je viši u 40 bolesnika u kojih je doza povećana na 800 mg na dan, u usporedbi s populacijom bolesnika prije povećanja doze ( $n = 551$ ). Češće nuspojave su uključivale gastrointestinalna krvarenja, konjunktivitis i povišenje transaminaza ili bilirubina. Ostale nuspojave su zabilježene s nižom ili istom učestalošću.

#### Kronična faza, neuspjeh interferona

532 odrasla bolesnika liječena su s početnom dozom od 400 mg. Bolesnici su bili raspoređeni u tri glavne kategorije: hematološki neuspjeh (29%), citogenetski neuspjeh (35%) ili nepodnošenje interferona (36%). Bolesnici su prethodno primali IFN terapiju u medijanu trajanja od 14 mjeseci u dozama  $\geq 25 \times 10^6$  IU/tjedan i svi su bili u završnoj kroničnoj fazi, sa medijanom vremena od postavljanja dijagnoze od 32 mjeseca. Primarna varijabla djelotvornosti ispitivanja bila je stopa većeg citogenetskog odgovora (potpuni plus djelomični odgovor, 0 do 35% Ph+ metafaza u koštanoj srži).

U ovom je ispitivanju kod 65% bolesnika postignut veliki citogenetski odgovor koji je bio potpun u 53% (potvrđeno 43%) bolesnika (Tablica 3). Potpuni je hematološki odgovor postignut u 95% bolesnika.

#### Ubrzana faza

Uključeno je 235 odraslih bolesnika s bolešću u ubrzanoj fazi. Prvih je 77 bolesnika počelo s dozom od 400 mg, protokol je naknadno promijenjen tako da je dozvoljavao veće doziranje, pa je ostalih 158 bolesnika započelo s dozom od 600 mg.

Primarna varijabla djelotvornosti bila je stopa hematološkog odgovora, koja je zabilježena bilo kao potpuni hematološki odgovor, bez dokaza leukemije (tj. klirens blasta iz koštane srži i krvi, ali bez potpunog oporavka periferne krvi kao kod potpunih odgovora), ili kao vraćanje na kroničnu fazu KML-a. Potvrđeni hematološki odgovor je postignut u 71,5% bolesnika (Tablica 3). Važno je napomenuti da je 27,7% bolesnika također postiglo veliki citogenetski odgovor, koji je bio potpun u 20,4% (potvrđeno 16%) bolesnika. Za bolesnike liječene dozom od 600 mg, trenutne procjene za medijan vrijednosti preživljenja bez progresije te ukupno preživljenje iznose 22,9, odnosno 42,5 mjeseca.

#### Mijeloična blastična kriza

U ispitivanje je uključeno 260 bolesnika s mijeloičnom blastičnom krizom. Njih 95 (37%) prethodno je primilo kemoterapiju bilo zbog liječenja akcelerirane faze, bilo zbog liječenja blastične krize ("prethodno liječeni bolesnici"), a 165 (63%) ispitanika nije primilo kemoterapiju ("neliječeni bolesnici"). U prvih 37 bolesnika liječenje je započeto s dozom od 400 mg, protokol je naknadno promijenjen tako da je dozvoljavao više doze, pa je ostalih 223 bolesnika započelo liječenje s dozom od 600 mg.

Primarna varijabla djelotvornosti bila je razina hematološkog odgovora koja je zabilježena ili kao potpuni hematološki odgovor bez dokaza leukemije, ili kao vraćanje u kroničnu fazu KML-a uz primjenu istih kriterija kao i kod ispitivanja u ubrzanoj fazi. U ovom je ispitivanju 31% bolesnika postiglo hematološki odgovor (36% u skupini prethodno neliječenih bolesnika i 22% u skupini prethodno liječenih bolesnika). Stopa odgovora također je bila viša u bolesnika koji su liječeni dozom od 600 mg (33%) u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni dozom od 400 mg (16%,  $p=0,0220$ ). Trenutna procjena medijana preživljenja prethodno neliječenih i liječenih bolesnika iznosila je 7,7 odnosno 4,7 mjeseci.

*Limfoidna blastična kriza:* Ograničen broj bolesnika bio je uključen u ispitivanje faze I ( $n=10$ ). Stopa hematološkog odgovora bila je 70% s trajanjem od 2-3 mjeseca.

**Tablica 3 Odgovor u ispitivanju KML-a u odraslih**

	Studija 0110 37-mjesečni podaci Kronična faza, neuspjeh IFN terapije ( $n=532$ )	Studija 0109 40,5-mjesečni podaci Ubrzana faza ( $n=235$ )	Studija 0102 38-mjesečni podaci Mijeloična blastična kriza ( $n=260$ )
	% bolesnika (CI <sub>95%</sub> )		
Hematološki odgovor <sup>1</sup>	95% (92,3-96,3)	71% (65,3-77,2)	31% (25,2-36,8)
Potpuni hematološki odgovor (CHR)	95%	42%	8%
Nema dokaza leukemije (NEL)	nije primjenjivo	12%	5%
Vraćanje na kroničnu fazu (RTC)	nije primjenjivo	17%	18%
Veliki citogenetski odgovor <sup>2</sup>	65% (61,2-69,5)	28% (22,0-33,9)	15% (11,2-20,4)
Potpuni (Potvrđeni <sup>3</sup> ) [95% CI]	53% (43%) [38,6-47,2]	20% (16%) [11,3-21,0]	7% (2%) [0,6-4,4]
Djelomični	12%	7%	8%

**<sup>1</sup> Kriteriji hematološkog odgovora (svi se odgovori moraju potvrditi nakon  $\geq 4$  tjedna):**

CHR: Studija 0110 [WBC  $< 10 \times 10^9/l$ , trombociti  $< 450 \times 10^9/l$ , mijelociti+metamijelociti  $< 5\%$  u krvi, u krvi nema blasta i promijelocita, bazofili  $< 20\%$ , nema ekstramedularne zahvaćenosti], a u studijama 0102 i 0109 [ABN  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , trombociti  $\geq 100 \times 10^9/l$ , nema blasta u krvi, blasti u KS  $< 5\%$  i nema ekstramedularne bolesti]

NEL Isti kriteriji kao za CHR, ali je ABN  $\geq 1 \times 10^9/l$ , a trombociti  $\geq 20 \times 10^9/l$  (samo 0102 i 0109)

RTC  $< 15\%$  blasta u KS i PK,  $< 30\%$  blasta+promijelocita u KS i PK,  $< 20\%$  bazofila u PK, nema ekstramedularne bolesti osim u slezeni i jetri (samo za 0102 i 0109).

KS = koštana srž, PK = periferna krv

**<sup>2</sup> Kriteriji citogenetskog odgovora:**

Veliki odgovor je kombinacija potpunih i djelomičnih odgovora: potpuni (0% Ph+ metafaza), djelomični (1-35%)

<sup>3</sup> Potpuni citogenetski odgovor potvrđen drugom citogenetskom procjenom koštane srži koja je provedena najmanje jedan mjesec nakon početnog ispitivanja koštane srži.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanje faze I s povišenjem doze, uključeno je ukupno 26 pedijatrijskih bolesnika u dobi od  $< 18$  godina, bilo s kroničnom fazom KML-e (n=11), bilo s KML-om u blastičnoj krizi ili Ph+ akutnim leukemijama (n=15). To je bila populacija bolesnika koja je ranije intenzivno liječena budući da ih je 46% ranije imalo transplantaciju koštane srži (BMT), a 73% kemoterapiju s više lijekova. Bolesnici su liječeni dozama imatiniba od 260 mg/m<sup>2</sup>/dan (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup>/dan (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup>/dan (n=7), te 570 mg/m<sup>2</sup>/dan (n=5). Od 9 bolesnika s kroničnom fazom KML-a i raspoloživim citogenetskim podacima, 4 (44%) i 3 (33%) je postiglo potpuni, odnosno djelomični citogenetski odgovor, pa je stopa značajnog citogenetskog odgovora iznosila 77%.

Ukupno 51 pedijatrijski bolesnik s novodijagnosticiranom i neliječenom KML-om u kroničnoj fazi bio je uključen u otvoreno, multicentrično, kliničko ispitivanje faze II s jednim krakom. Bolesnici su liječeni s 340 mg/m<sup>2</sup>/dan imatiniba bez prekida u odsutnosti toksičnosti vezane uz dozu. Liječenje imatinibom izazvalo je brzi odgovor u novodijagnosticiranih pedijatrijskih bolesnika s KML-om s potpunim hematološkim odgovorom (CHR) od 78% nakon 8 tjedana terapije. Visoka stopa potpunog hematološkog odgovora je praćena razvojem potpunog citogenetskog odgovora (CCyR) od 65% što je usporedivo s rezultatima dobivenim u odraslih. Osim toga, djelomični citogenetski odgovor (PCyR) uočen je u 16%, a značajan citogenetski odgovor (MCyR) od 81%. Većina bolesnika koja je postigla CCyR razvila je CCyR između 3 i 10 mjeseci, uz medijan vremena do odgovora od 5,6 mjeseci temeljeno na Kaplan - Meierovoj procjeni.

Europska Agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka imatinib u svim podskupinama pedijatrijske populacije s kroničnom mijeloičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (bcr-abl translokacija) (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Klinička ispitivanja kod Ph+ ALL-a

*Novodijagnosticirani Ph+ ALL:* U kontroliranom kliničkom ispitivanju (ADE10) imatiniba u odnosu na kemoterapiju u 55 novodijagnosticiranih bolesnika u dobi od 55 godina i više, imatinib korišten samostalno izazvao je značajno višu stopu potpunog hematološkog odgovora nego kemoterapija (96,3% u odnosu na 50%; p=0,0001). Kada je terapija imatinibom primijenjena bolesnicima koji nisu odgovarali ili su slabo odgovarali na kemoterapiju, 9 od 11 bolesnika (81,8%) postiglo je potpuni hematološki odgovor. Ovaj klinički učinak povezan je s većim smanjenjem u bcr-abl transkripciji u bolesnika liječenih imatinibom, nego u kraku koji je primao kemoterapiju, nakon 2 tjedna terapije (p=0,02). Svi su bolesnici primili imatinib i konsolidacijsku kemoterapiju (vidjeti Tablicu 4) nakon indukcije, a razine bcr-abl transkripcije bile su identične u dva kraka nakon 8 tjedana. Kao što se očekivalo na temelju dizajna

studije, nije uočena razlika u trajanju remisije, preživljavanju bez bolesti ili ukupnom preživljavanju, premda su bolesnici s potpunim molekularnim odgovorom i s minimalnom rezidualnom bolešću imali bolji ishod u smislu i dužine remisije ( $p=0,01$ ) i preživljenja bez bolesti ( $p=0,02$ ).

Rezultati uočeni u populaciji od 211 novodijagnosticiranih Ph+ ALL bolesnika u četiri nekontrolirana klinička ispitivanja (AAU02, ADE04, AJP01 i AUS01) su u skladu s rezultatima opisanim gore. Imatinib u kombinaciji s indukcijskom kemoterapijom (vidjeti Tablicu 4) rezultira postizanjem potpunog hematološkog odgovora od 93% (147 od 158 procijenjenih bolesnika) i velikog citogenetskog odgovora od 90% (19 od 21 procijenjenog bolesnika). Potpuni molekularni odgovor postignut je u 48% (49 od 102 procijenjena bolesnika). Preživljenje bez bolesti (DFS) i ukupno preživljenje (OS) stalno premašuju jednu godinu te su superiorni nad prethodnim kontrolama (DFS  $p<0,001$ ; OS  $p<0,0001$ ) u dva ispitivanja (AJP01 i AUS01).

**Tablica 4 Režim kemoterapije korišten u kombinaciji s imatinibom**

<b>Studija ADE10</b>	
Predfaza	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oralno, dani 1 – 5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekalno, dan 1
Indukcija remisije	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oralno, dani 6 – 7, 13 – 16; VCR 1 mg i.v., dani 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0.5 h), dani 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) dan 1; Ara- C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 22 – 25, 29 – 32
Konsolidacijska terapija I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), dani 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> oralno, dani 1 – 20
Konsolidacijska terapija II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), dani 1 – 5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), dani 1 – 5
<b>Studija AAU02</b>	
Indukcijska terapija ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	daunorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 1 – 3, 15 – 16; VCR 2 mg ukupna doza i.v., dani 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 1, 8; prednizon 60 mg/m <sup>2</sup> oralno, dani 1 – 7, 15 – 21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> oralno, dani 1 – 28; MTX 15 mg intratekalno, dani 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekalno, dani 1, 8, 15, 22; metilprednizolon 40 mg intratekalno, dani 1, 8, 15, 22
Konsolidacija ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1,000 mg/m <sup>2</sup> /12 h i.v. (3 h), dani 1 – 4; mitoksantron 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. dani 3 – 5; MTX 15 mg intratekalno, dan 1; metilprednizolon 40 mg intratekalno, dan 1
<b>Studija ADE04</b>	
Predfaza	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oralno, dani 1 – 5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 3 – 5; MTX 15 mg intratekalno, dan 1
Indukcijska terapija I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oralno, dani 1 – 5; VCR 2 mg i.v., dani 6, 13, 20; daunorubicin 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 6 – 7, 13 – 14

Indukcijska terapija II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), dani 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), dani 28 – 31, 35 – 38, 42 – 45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> oralno, dani 26 – 46
Konsolidacijska terapija	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oralno, dani 1-5; vindesin 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., dan 1; MTX 1.5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), dan 1; etopozid 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) dani 4 – 5; Ara-C 2 × 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, svakih 12 h), dan 5
<b>Studija AJP01</b>	
Indukcijska terapija	CP 1.2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h), dan 1; daunorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), dani 1 – 3; vinkristine 1.3 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 1, 8, 15, 21; prednizolon 60 mg/m <sup>2</sup> /dani oralno
Konsolidacijska terapija	Izmjenični tijek kemoterapije: visoka doza kemoterapije s MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), dan 1, i Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (svakih 12 h), dani 2 – 3, kroz 4 ciklusa
Održavanje	VCR 1.3 g/m <sup>2</sup> i.v., dan 1; prednizolon 60 mg/m <sup>2</sup> oralno, dani 1 – 5
<b>Studija AUS01</b>	
Indukcijsko-konsolidacijska terapija	Hiper-CVAD režim: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, svakih 12 h), dani 1 – 3; vinkristin 2 mg i.v., dani 4, 11; doksorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), dan 4; DEX 40 mg/dan u dane 1 – 4 i 11 – 14, izmjenjivano s MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), dan 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 h, svakih 12 h), dane 2 – 3 (ukupno 8 ciklusa)
Održavanje	VCR 2 mg i.v. mjesečno tijekom 13 mjeseci; prednizolon 200 mg oralno, 5 dana na mjesec tijekom 13 mjeseci
Svi režimi liječenja uključuju primjenu steroida radi CNS profilakse.	
Ara-C: citozin arabinozid; CP: ciklofosamid; DEX: deksametazon; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: tenipozid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenski	

*Pedijatrijski bolesnici:* U ispitivanju I2301 ukupno 93 djece, adolescenata i mladih odraslih osoba (u dobi od 1 do 22 godine) s Ph+ ALL bilo je uključeno u otvoreno, multicentrično, sekvencijsko kohortno, nerandomizirano ispitivanje faze III u kojem su primali imatinib (340 mg/m<sup>2</sup>/dan) u kombinaciji s intenzivnom kemoterapijom nakon indukcijskog liječenja. Imatinib je povremeno primjenjivan u kohortama 1-5, uz progresivno produljenje i raniji početak primjene imatiniba od jedne do druge kohorte, pri čemu je kohorta 1 primala najmanji intenzitet, a kohorta 5 najveći intenzitet imatiniba (najdulje trajanje u danima kontinuiranog uzimanja dnevne doze imatiniba tijekom prvih ciklusa kemoterapije). Stalna svakodnevna izloženost imatinibu u ranoj fazi liječenja u kombinaciji s kemoterapijom dovela je u bolesnika iz kohorte 5 (n=50) do poboljšanja stope 4-godišnjeg preživljavanja bez događaja (EFS) u usporedbi s bolesnicima iz kontrolne kohorte (n=120), koji su primali standardnu kemoterapiju bez imatiniba (69,6% u odnosu na 31,6%). Procijenjeno 4-godišnje ukupno preživljavanje u bolesnika u kohorti 5 bilo je 83,6% u usporedbi s 44,8% u kontrolnoj kohorti. Od 50 bolesnika u kohorti 5, 20 (40%) ih je primilo transplantirane hematopoetske matične stanice.

**Tablica 5 Režim kemoterapije primijenjen u kombinaciji s imatinibom u ispitivanju I2301**

Konsolidacijska terapija 1 (3 tjedna)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /doza svaka 3 sata, x 8 doza/dan, i.v.): dani 1-5 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 6-15 ili do porasta ABN > 1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti i.t. metotreksat (prilagođeno dobi): SAMO dan 1 Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dan 8, 15
Konsolidacijska terapija 2 (3 tjedna)	Metotreksat (5 g/m <sup>2</sup> kroz 24 sata, i.v.): dan 1 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> u 36. satu, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. ili p.o. svakih 6 sati x 6 doza)iii: dani 2 i 3 Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dan 1 ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> / doza svakih 12 sati x 4, i.v.): dani 2 i 3 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 4-13 ili do porasta ABN >1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti
Reindukcijska terapija 1 (3 tjedan)	VCR (1.5 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 1, 8, i 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /dan bolus, i.v.): dani 1 i 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /doza svakih 12 sati x 4 doze, i.v.): dani 3 i 4 PEG-ASP (2500 IU/m <sup>2</sup> , IM): dan 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 5-14 ili do porasta ABN >1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dan, p.o.): dani 1-7 i 15-21
Intenzifikacijska terapija 1 (9 tjedana)	Metotreksat (5 g/m <sup>2</sup> kroz 24 sata, i.v.): dani 1 i 15 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> u 36. satu, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. ili p.o. svakih 6 sati x 6 doza)iii: dani 2, 3, 16, i 17 Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 27-36 ili do porasta ABN > 1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , svakih 12 sati, i.v.): dani 43, 44 L-ASP (6000 IU/m <sup>2</sup> , i.m.): dan 44
Reindukcijska terapija 2 (3 tjedna)	VCR (1.5 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 1, 8 i 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /dan bolus, i.v.): dani 1 i 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /doza svakih 12 sati x 4 doze, i.v.): dani 3 i 4 PEG-ASP (2500 IU/m <sup>2</sup> , i.m.): dan 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 5-14 ili do porasta ABN >1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dan, p.o.): dani 1-7 i 15-21
Intenzifikacijska terapija 2 (9 tjedana)	Metotreksat (5 g/m <sup>2</sup> over 24 hours, i.v.): dani 1 i 15 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> u 36. satu, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. o ili p.o. svakih 6 sati x 6 doza) iii: dani 2, 3, 16, i 17 Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 27-36 ili do porasta ABN >1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , svakih 12 sati, i.v.): dani 43, 44

	L-ASP (6000 IU/m <sup>2</sup> , i.m.): dan 44
Održavanje (8-tjedni ciklusi) Ciklusi 1–4	MTX (5 g/m <sup>2</sup> kroz 24 sata, i.v.): dan 1 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> u 36. satu, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. ili p.o. svakih 6 sati x 6 doza)iii: dani 2 i 3 Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1, 29 VCR (1.5 mg/m <sup>2</sup> , i.v.): dani 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dan p.o.): dani 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /dan, p.o.): dani 8-28 Metotreksat (20 mg/m <sup>2</sup> /tjedan, p.o.): dani 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> , i.v.): dani 29-33 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> , i.v.): dani 29-33 MESNA i.v. dani 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 34-43
Održavanje (8-tjedni ciklusi) Ciklus 5	Kranijalna iradijacija (samo blok br. 5) 12 Gy u 8 frakcija za sve bolesnike koji imaju CNS1 i CNS2 u trenutku dijagnoze 18 Gy u 10 frakcija za bolesnike koji imaju CNS3 u trenutku dijagnoze VCR (1.5 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /day, p.o.): dani 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /dan, p.o.): dani 11-56 (Uskratiti 6-MP tijekom 6-10 dana kranijalne iradijacije dana 1, ciklusa 5. Započeti 6-MP 1-og dana nakon završetka kranijalne iradijacije.) Metotreksat (20 mg/m <sup>2</sup> /tjedan, p.o.): dani 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Održavanje (8-tjedni ciklusi) Ciklusi 6-12	VCR (1.5 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dan, p.o.): dani 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /dan, P): dani 1-56 Metotreksat (20 mg/m <sup>2</sup> /tjedan, p.o.): dani 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
G-CSF = faktor stimulacije rasta granulocita, VP-16 = etoposid, MTX = metotreksat, i.v. = intravenski, SC = potkožno, i.t. = intratekalno, p.o. = oralno, i.m. = u mišić, ARA-C = citarabin, CPM = ciklofosamid, VCR = vinkristin, DEX = deksametazon, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E.Coli L-ASP = L-asparaginaza, PEG-ASP = PEG asparaginaza, MESNA= natrijev 2-merkaptoetan sulfonat, iii= ili dok vrijednost MTX-a ne bude <0,1 µm, Gy= Gray	

Ispitivanje AIT07 bilo je multicentrično, otvoreno, randomizirano ispitivanje faze II/III u kojem je sudjelovalo 128 bolesnika (od 1 do <18 godina) liječenih imatinibom u kombinaciji s kemoterapijom. Podaci o sigurnosti primjene iz ovog ispitivanja u skladu su sa sigurnosnim profilom imatiniba u bolesnika s Ph+ ALL.

*Recidivirajući/refraktorni Ph+ ALL:* Kada je imatinib samostalno korišten u bolesnika s recidivirajućim/refraktornim Ph+ ALL-om, rezultirao je s odgovorom u 53 od 411 procijenjenih bolesnika, sa stopom hematološkog odgovora od 30% (9% potpuni) i stopom velikog citogenetskog odgovora od 23%. (Napomena, od 411 bolesnika, 353 je liječeno u proširenom pristupnom programu bez prikupljenih podataka o primarnom odgovoru.) Medijan vremena do progresije u ukupnoj populaciji od 411 bolesnika s recidivirajućim/refraktornim Ph+ ALL-om kretalo se od 2,6 do 3,1 mjesec, a medijan ukupnog preživljavanja kod 401 procijenjenog bolesnika kretalo se od 4,9 do 9 mjeseci. Podaci su bili slični kada su ponovno analizirani kako bi uključili samo one bolesnike u dobi od 55 godina ili starije.

#### Klinička ispitivanja kod MDS/MPB-a

Iskustvo s imatinibom u ovoj indikaciji je vrlo ograničeno te se temelji na stopama hematološkog i citogenetskog odgovora. Ne postoje kontrolirana klinička ispitivanja koja pokazuju kliničku korist ili

povećano preživljavanje. Provedeno je jedno otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze II (studija B2225) za ispitivanje imatiniba u raznim populacijama bolesnika koji pate od bolesti opasnih po život povezanih s Abl, Kit ili PDGFR protein tirozin kinazama. Ovo je kliničko ispitivanje uključivalo 7 bolesnika s MDS/MPB-om koji su liječeni imatinibom 400 mg dnevno. Tri bolesnika imala su potpuni hematološki odgovor (CHR), a jedan bolesnik je imao djelomičan hematološki odgovor (PHR). U vrijeme početne analize, kod tri od četiri bolesnika s utvrđenom PDGFR preraspodjelom gena razvio se hematološki odgovor (2 CHR i 1 PHR). Starost tih bolesnika se kretala od 20 do 72 godine.

Proveden je opservacijski registar (ispitivanje L2401) da bi se prikupili podaci o dugoročnoj sigurnosti primjene i djelotvornosti u bolesnika s mijeloproliferativnim novotvorinama s PDGFR-  $\beta$  preraspodjelom, a koji su liječeni imatinibom. 23 bolesnika uključena u ovaj registar primala su imatinib s medijanom dnevne doze od 264 mg (raspon: 100 do 400 mg) i medijanom vremena trajanja od 7,2 godine (raspon od 0,1 do 12,7 godina). Zbog opservacijske prirode ovog registra, podaci hematološke, citogenetske i molekularne procjene bili su dostupni za 22, 9 odnosno 17 od 23 uključena bolesnika. Uz konzervativnu pretpostavku da bolesnici kod kojih nedostaju podaci nisu odgovorili na terapiju, CHR je zabilježen u 20/23 (87%) bolesnika, CCyR u 9/23 (39,1%) bolesnika odnosno MR (engl. *molecular response*) u 11/23 (47,8%) bolesnika. Kad se stopa odgovora računa u bolesnika s barem jednom valjanom procjenom, stopa odgovora za CHR, CCyR i MR bila je 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) odnosno 11/17 (64,7%).

Osim toga, dodatnih 24 bolesnika s MDS/MPB-om je zabilježeno u 13 publikacija. 21 bolesnik je liječen imatinibom 400 mg dnevno, dok su preostala 3 bolesnika primala niže doze. U jedanaest bolesnika otkrivene su preraspodjele PDGFR gena, od kojih je 9 postiglo CHR, a 1 PHR. Starost tih bolesnika se kretala od 2 do 79 godina. U nedavnoj publikaciji, novije informacije o 6 od tih 11 bolesnika otkrile su da su svi ti bolesnici ostali u citogenetskoj remisiji (raspon 32-38 mjeseci). Ista publikacija je objavila i podatke dugotrajnog praćenja 12 MDS/MPB bolesnika s preraspodjelom PDGFR gena (5 bolesnika iz studije B2225). Ti su bolesnici primali imatinib za medijan od 47 mjeseci (raspon 24 dana – 60 mjeseci). U 6 od tih bolesnika praćenje sada premašuje 4 godine. Jedanaest bolesnika postiglo je brzi CHR; deset je imalo potpun nestanak citogenetskih abnormalnosti te smanjenje ili nestanak fuzijskih transkripcija mjereno RT-PCR-om. Hematološki i citogenetski odgovori su se održali s medijanom od 49 mjeseci (raspon 19-60), odnosno 47 mjeseci (raspon 16-59). Ukupno preživljavanje iznosi 65 mjeseci od dijagnoze (raspon 25-234). Primjena imatiniba u bolesnika bez genetske translokacije obično ne rezultira poboljšanjem.

Nema kontroliranih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s MDS/MPB-om. U 4 publikacije zabilježeno je pet (5) bolesnika s MDS/MPB-om povezanim s preraspodjelom gena za PDGFR. Dob tih bolesnika bila je u rasponu od 3 mjeseca do 4 godine, a imatinib se primjenjivao u dozi od 50 mg na dan ili dozama u rasponu od 92,5 do 340 mg/m<sup>2</sup> na dan. Svi su bolesnici postigli potpuni hematološki odgovor, citogenetski odgovor i/ili klinički odgovor.

#### Klinička ispitivanja kod HES/KEL-a

Provedeno je jedno otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze II (studija B2225) za ispitivanje imatiniba u raznim populacijama bolesnika koji pate od bolesti opasnih po život povezanih s Abl, Kit ili PDGFR protein tirozin kinazama. U tom kliničkom ispitivanju, 14 bolesnika s HES/KEL-om je liječeno imatinibom od 100 mg do 1000 mg dnevno. Dodatnih 162 bolesnika s HES/KEL-om, zabilježenih u 35 objavljenih prikaza slučajeva i serija slučajeva, primalo je imatinib u dozama od 75 mg do 800 mg dnevno. Citogenetske abnormalnosti su procijenjene u 117 od ukupne populacije od 176 bolesnika. U 61 od tih 117 bolesnika identificirana je FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fuzijska kinaza. Dodatna četiri HES bolesnika su otkrivena kao FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -pozitivni u druga 3 objavljena slučaja. Svih 65 bolesnika s pozitivnom FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fuzijskom kinazom postiglo je CHR održan mjesecima (raspon od 1+ do 44+ mjeseci izostavljen u trenutku izvještavanja). Kao što je zabilježeno u nedavnoj publikaciji, 21 od tih 65 bolesnika

također je postigao potpunu molekularnu remisiju s medijanom praćenja od 28 mjeseci (raspon 13-67 mjeseci). Starost tih bolesnika kretala se od 25 do 72 godine. Dodatno, ispitivači su u prikazima slučajeva zabilježili i poboljšanja u simptomatologiji i drugim abnormalnostima disfunkcije organa. Poboljšanja su zabilježena u srčanom, živčanom, koži/potkožnom tkivu, dišnom/prsištu/sredoprsku, mišićno-koštanom/vezivnom tkivu/krvožilnom i probavnom organskom sustavu.

Nema kontroliranih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s HES/KEL-om. U 3 publikacije zabilježena su tri (3) bolesnika s HES-om i KEL-om povezanim s preraspodjelom gena za PDGFR. Dob tih bolesnika bila je u rasponu od 2 do 16 godina, a imatinib se primjenjivao u dozi od 300 mg/m<sup>2</sup> na dan ili u dozama u rasponu od 200 do 400 mg na dan. Svi su bolesnici postigli potpuni hematološki odgovor, potpuni citogenetski odgovor i/ili potpuni molekularni odgovor.

#### Klinička ispitivanja kod inoperabilnog i/ili metastazirajućeg GIST-a

Kod bolesnika s inoperabilnim ili metastazirajućim malignim gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST) provedeno je jedno otvoreno, randomizirano, nekontrolirano, multinacionalno ispitivanje faze II. U to je ispitivanje uključeno i randomizirano 147 bolesnika kako bi dnevno primali bilo 400 mg bilo 600 mg oralno tijekom razdoblja do 36 mjeseci. Dob se tih bolesnika kretala od 18 do 83 godine, a imali su patološku dijagnozu Kit-pozitivnog malignog GIST-a koji je bio inoperabilan i/ili metastatski. Nakon pronalaska antigena, imunohistokemijske pretrage su rutinski provedene s Kit protutijelom (A-4502, poliklonski antiserum kunića, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, Kalifornija) prema analizi metodom kompleksa avidin-biotin-peroksidaze.

Primarni dokaz djelotvornosti temeljio se na objektivnim stopama odgovora. Za tumore je bilo potrebno da se mogu mjeriti na barem jednom mjestu bolesti, a karakterizacija odgovora bila je temeljena na kriterijima grupacije Southwestern Oncology Group (SWOG). Rezultati su prikazani na Tablici 6.

**Tablica 6 Najbolji tumorski odgovor u ispitivanju STIB2222 (GIST)**

najbolji odgovor	sve doze (n = 147)
	n (%)
potpuni odgovor	1 (0,7)
djelomični odgovor	98 (66,7)
stabilna bolest	23 (15,6)
progresija bolesti	18 (12,2)
ne može se procijeniti	5 (3,4)
nepoznato	2 (1,4)

Nije bilo razlika u stopama odgovora između dvije dozirne skupine. Značajan broj bolesnika koji je imao stabilnu bolest u vrijeme interim analize je postigao djelomični odgovor s dužim liječenjem (medijan praćenja od 31 mjeseca). Medijan vremena do odgovora bio je 13 tjedana (95% CI 12-23). Medijan vremena do neuspjeha liječenja u bolesnika koji su odgovorili na terapiju bio je 122 tjedna (95% CI 106-147), odnosno 84 tjedana (95% CI 71-109) u ukupno ispitivanoj populaciji. Medijan vrijednosti ukupnog preživljavanja nije dosegnut. Kaplan-Meierova procjena za preživljavanje nakon 36-mjesečnog praćenja iznosi 68%.

U dvije kliničke studije (studija B2222 i intergrupna studija S0033) dnevna doza imatiniba je povećana do 800 mg u bolesnika kod kojih je došlo do progresije pri nižim dnevnim dozama koje su iznosile 400 mg ili 600 mg. Dnevna doza je povećana na 800 mg kod ukupno 103 bolesnika; 6 bolesnika je postiglo djelomični odgovor, a 21 stabilizaciju njihove bolesti nakon povećanja doze, uz ukupnu kliničku korist od

26%. Prema dostupnim podacima o sigurnosti primjene, izgleda da povećanje doze na 800 mg dnevno, u bolesnika kod kojih je došlo do progresije pri nižim dozama od 400 mg ili 600 mg dnevno, ne utječe na sigurnosni profil imatiniba.

#### Klinička ispitivanja kod adjuvantnog liječenja GIST-a

U sklopu adjuvantnog liječenja, imatinib je ispitivan u multicentričnom, dvostruko slijepom, dugotrajnom placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III (Z9001) koje je uključivalo 773 bolesnika. Dob tih bolesnika se kretala od 18 do 91 godine. Uključeni bolesnici imali su histološku dijagnozu primarnog GIST-a s imunokemijski dokazanom ekspresijom Kit proteina i veličinom tumora  $\geq 3$  cm u najvećem promjeru, uz potpunu makroskopsku resekciju primarnog GIST-a unutar 14-70 dana prije uključivanja u ispitivanje. Nakon resekcije primarnog GIST-a, bolesnici su randomizirani u jedan od dva kraka: imatinib 400 mg/dan ili odgovarajući placebo tijekom jedne godine.

Primarni ishod ispitivanja bilo je preživljavanje bez recidiva bolesti, definirano kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma recidiva ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Imatinib je značajno produljio preživljavanje bez recidiva bolesti, pri čemu je 75% bolesnika bilo bez recidiva nakon 38 mjeseci u imatinib skupini, u odnosu na 20 mjeseci u placebo skupini (95% CIs, [30 – nije moguće procijeniti], odnosno [14 – nije moguće procijeniti]); (omjer rizika = 0,398 [0,259-0,610],  $p < 0,0001$ ). Nakon jedne godine ukupno preživljavanje bez recidiva bolesti bilo je značajno bolje za imatinib (97,7%) u odnosu na placebo (82,3%), ( $p < 0,0001$ ). Rizik od recidiva bolesti je smanjen za otprilike 89% u usporedbi s placebom (omjer rizika = 0,113 [0,049-0,264]).

Rizik od recidiva bolesti u bolesnika nakon kirurškog uklanjanja primarnog GIST-a je retrospektivno procijenjen na temelju sljedećih prognostičkih faktora: veličina tumora, mitotski indeks, lokacija tumora. Podaci o mitotskom indeksu su bili dostupni za 556 od 713 bolesnika u populaciji planiranoj za liječenje (ITT, engl. intention-to-treat). Rezultati analize podskupine bolesnika razvrstane prema klasifikacijama rizika američkog Nacionalnog instituta za zdravstvo (NIH - National Institutes of Health) i Instituta za patologiju američkih oružanih snaga (AFIP - Armed Forces Institute of Pathology) su prikazani u Tablici 7. U skupinama s niskim ili vrlo niskim rizikom nije uočena korist. Nije uočeno da bi liječenje povećavalo ukupno preživljavanje.

**Tablica 7 Sažetak analiza preživljavanja bez recidiva bolesti u kliničkom ispitivanju Z9001 prema NIH i AFIP klasifikacijama rizika**

Kriterij rizika	Razina rizika	% bolesnika	Broj događaja / broj bolesnika	Ukupni omjer rizika (95%CI)*	Stope preživljavanja bez recidiva bolesti (%)	
					12 mjeseci	24 mjeseca
					Imatinib vs. placebo	Imatinib vs. placebo
NIH	niska	29,5	0/86 vs. 2/90	NP	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	srednja	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	visoka	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	vrlo niska	20,7	0/52 vs. 2/63	NP	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	niska	25,0	2/70 vs. 0/69	NP	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	srednja	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	visoka	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

\* Potpuni period praćenja; NP – nije moguće procijeniti

Drugo otvoreno multicentrično kliničko ispitivanje faze III (SSG XVIII/AIO) uspoređivalo je 12 mjeseci

liječenja imatinibom 400 mg/dan u odnosu na 36 mjeseci liječenja u bolesnika nakon kirurške resekcije GIST-a i jednog od sljedećeg: promjer tumora >5 cm i broj mitozu >5/50 u vidnom polju mikroskopa pri velikom povećanju (HPF, engl. *high power fields*); ili promjer tumora >10 cm i bilo koji broj mitozu ili tumor bilo koje veličine s brojem mitozu >10/50 HPF ili ruptura tumora u peritonealnu šupljinu. Ukupno 397 bolesnika je pristalo sudjelovati i biti randomizirano u kliničkom ispitivanju (199 bolesnika u 12-mjesečni krak i 198 bolesnika u 36- mjesečni krak), pri čemu je medijan starosti bio 61 godina (raspon od 22 do 84 godina). Medijan vremena praćenja bio je 54 mjeseca (od datuma randomizacije do završetka prikupljanja podataka), pri čemu je od randomizacije prvog bolesnika do završetka prikupljanja podataka prošlo 83 mjeseca.

Primarni ishod ispitivanja bilo je preživljavanje bez recidiva bolesti, definirano kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma recidiva ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Trideset i šest (36) mjeseci liječenja imatinibom značajno je produljilo preživljavanje bez recidiva bolesti u usporedbi s 12 mjeseci liječenja imatinibom (uz ukupan omjer rizika = 0,46 [0,32, 0,65],  $p < 0,0001$ ) (Tablica 8, Slika 1).

Osim toga, trideset i šest (36) mjeseci liječenja imatinibom značajno je produljilo ukupno preživljavanje (OS) u usporedbi s 12 mjeseci liječenja imatinibom (omjer rizika = 0,45 [0,22, 0,89],  $p = 0,0187$ ) (Tablica 8, Slika 2).

Duže trajanje liječenja (>36 mjeseci) može odgoditi pojavu sljedećih recidiva; međutim utjecaj tih nalaza na ukupno preživljavanje ostaje nepoznat.

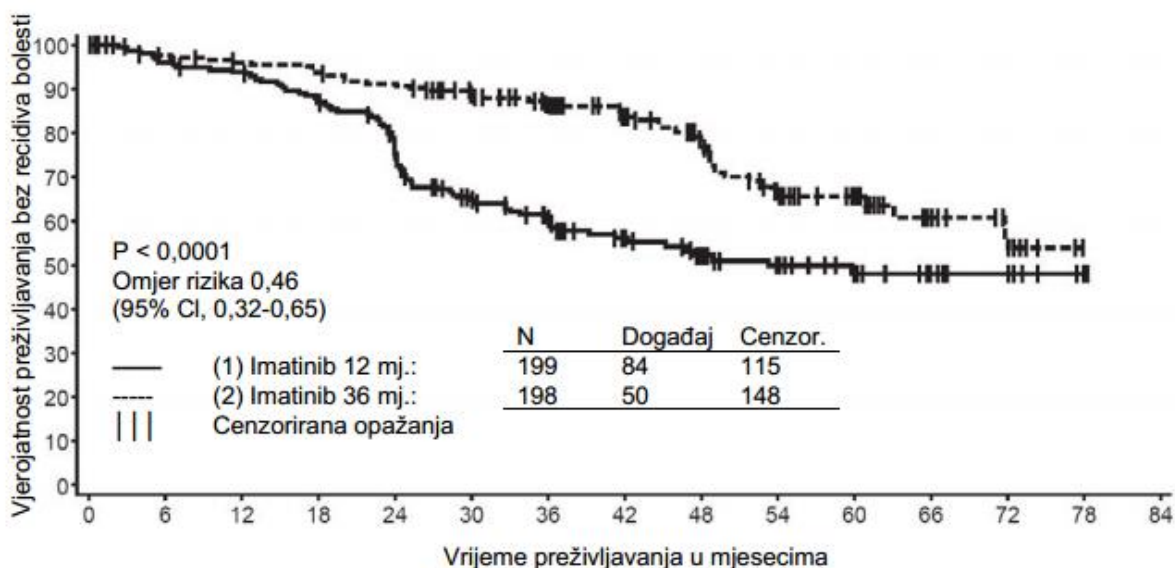
U kraku s 12-mjesečnim liječenjem umrlo je ukupno 25 bolesnika, a u kraku s 36-mjesečnim liječenjem 12.

U ITT analizi koja uključuje cijelu populaciju ispitivanja je 36-mjesečno liječenje imatinibom bilo superiornije od 12-mjesečnog liječenja. U planiranoj analizi podskupine prema vrsti mutacije je omjer rizika za preživljavanje bez recidiva bolesti kod 36-mjesečnog liječenja bolesnika s mutacijama na 11. eksonu bio 0,35 [95% CI: 0,22, 0,56]. Nikakav zaključak se ne može izvući za druge manje česte podskupine mutacija zbog malog broja opaženih događaja.

**Tablica 8 12-mjesečno i 36-mjesečno liječenje imatinibom (SSGXVIII/AIO kliničko ispitivanje)**

<b>Preživljavanje bez recidiva bolesti</b>	<b>Krak s 12-mjesečnim liječenjem %(CI)</b>	<b>Krak s 36-mjesečnim liječenjem %(CI)</b>
12 mjeseci	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 mjeseca	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 mjeseci	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 mjeseci	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 mjeseci	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
<b>Preživljavanje</b>		
36 mjeseci	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 mjeseci	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 mjeseci	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

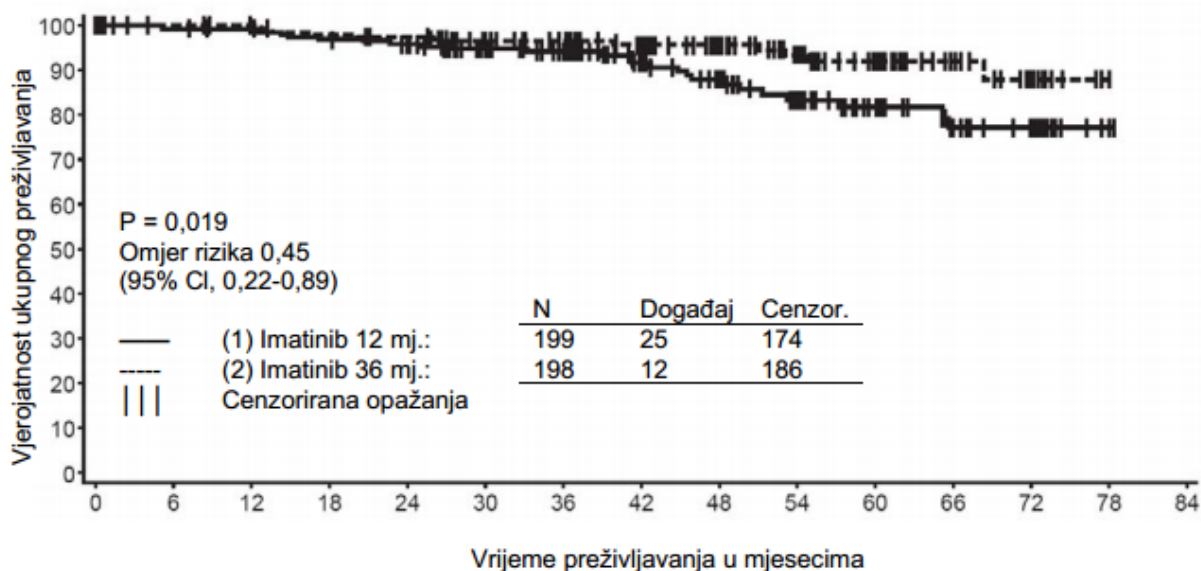
**Slika 1 Kaplan-Meierova procjena preživljavanja bez recidiva bolesti kao primarnog ishoda (ITT populacija)**



Broj bolesnika izloženih riziku: broj događaja

(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

**Slika 2 Kaplan-Meierova procjena ukupnog preživljavanja (ITT populacija)**



Broj bolesnika izloženih riziku: broj događaja

(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

Nema kontroliranih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s c-Kit pozitivnim GIST-om. U 7 publikacija

zabilježeno je sedamnaest (17) bolesnika s GIST-om (s ili bez Kit ili PDGFR mutacija). Dob tih bolesnika bila je u rasponu od 8 do 18 godina, a imatinib se primjenjivao kao adjuvantno liječenje i za liječenje metastaza u dozama od 300 do 800 mg na dan. Većina pedijatrijskih bolesnika liječenih zbog GIST-a nije imala podatke koji bi potvrdili c-Kit ili PDGFR mutacije koje su možda dovele do miješanih kliničkih ishoda.

#### Klinička ispitivanja kod DFSP-a

Provedeno je jedno otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze II (studija B2225) koje je uključivalo 12 bolesnika s DFSP-om liječenih imatinibom 800 mg dnevno. Dob bolesnika s DFSP-om kretala se od 23 do 75 godina; DFSP je bio metastazirajući, lokalno recidivirajući nakon inicijalnog resekcijskog kirurškog zahvata te nije smatran podobnim za dodatni resekcijski kirurški zahvat u trenutku uključivanja u studiju. Primarni dokaz djelotvornosti temeljio se na objektivnim stopama odgovora. Od 12 uključenih bolesnika, 9 je imalo odgovor, jedan potpuni, a 8 djelomični. Tri bolesnika s djelomičnim odgovorom su kasnije postigla stanje bez bolesti uz pomoć kirurškog zahvata. Medijan trajanja terapije u studiji B2225 iznosio je 6,2 mjeseca, s maksimalnim trajanjem od 24,3 mjeseca. U 5 objavljenih prikaza slučajeva zabilježeno je dodatnih 6 bolesnika s DFSP-om liječenih imatinibom, s rasponom starosti od 18 mjeseci do 49 godina. Odrasli bolesnici navedeni u objavljenoj literaturi su liječeni ili s 400 mg (4 slučaja) ili s 800 mg (1 slučaj) imatiniba dnevno. Pedijatrijski bolesnik je primao 400 mg/m<sup>2</sup>/dnevno, što je naknadno povećano na 520 mg/m<sup>2</sup>/dnevno. 5 bolesnika je imalo odgovor, 3 potpuni i 2 djelomični. Medijan trajanja liječenja u objavljenoj literaturi kretao se između 4 tjedana i više od 20 mjeseci. Translokacija t(17:22)[(q22;q13)] ili njezin genski proizvod bila je prisutna kod gotovo svih bolesnika koji su odgovorili na liječenje imatinibom.

Nema kontroliranih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s DFSP-om. U 3 publikacije zabilježeno je pet (5) bolesnika s DFSP-om i preraspodjelom PDGFR gena. Dob tih bolesnika bila je u rasponu od novorođenčadi do 14 godina, a imatinib se primjenjivao u dozi od 50 mg na dan ili u dozama u rasponu od 400 do 520 mg/m<sup>2</sup> na dan. Svi su bolesnici postigli djelomičan i/ili potpun odgovor.

## **5.2. Farmakokinetička svojstva**

### Farmakokinetika imatiniba

Farmakokinetika imatiniba ocijenjena je u rasponu doziranja od 25 do 1000 mg. Farmakokinetički profili u plazmi analizirani su na dan 1 te bilo na dan 7 ili dan 28, a do toga su vremena koncentracije u plazmi postigle stanje dinamičke ravnoteže.

### Apsorpcija

Srednja apsolutna bioraspoloživost za imatinib je 98%. Između bolesnika postojala je velika varijabilnost u AUC razinama imatiniba u plazmi nakon jedne oralne doze. Kada im je doza dana uz obrok s visokim sadržajem masti, brzina apsorpcije imatiniba se minimalno smanjila (11% smanjenje vrijednosti C<sub>max</sub> i produženje t<sub>max</sub> za 1,5 h), uz malo smanjenje AUC vrijednosti (7,4%) u usporedbi kod stanja natašte. Učinak prethodnog gastrointestinalnog kirurškog zahvata na apsorpciju lijeka nije ispitan.

### Distribucija

Kod klinički značajnih koncentracija imatiniba vezanje na proteine plazme bilo je oko 95% na temelju *in vitro* pokusa, uglavnom na albumin i  $\alpha$ -kiseli glikoprotein uz slabo vezanje na lipoproteine.

### Biotransformacija

Glavni metabolit u cirkulaciji u ljudi je N-demetilirani piperazinski derivat, koji je *in vitro* pokazao sličnu potentnost kao roditeljska tvar. Utvrđeno je da AUC za taj metabolit u plazmi iznosi samo 16% AUC-a imatiniba. Vezanje N-demetiliranog metabolita na bjelancevine plazme je slično onom roditeljske tvari.

Imatinib i N-demetil metabolit zajedno su bili odgovorni za oko 65% cirkulirajuće radioaktivnosti (AUC<sub>(0-48h)</sub>). Preostala se cirkulirajuća radioaktivnost sastojala od određenog broja manje važnih metabolita.

*In vitro* rezultati su pokazali da je CYP3A4 bio glavni humani P450 enzim koji katalizira biotransformaciju imatiniba. Od skupine potencijalnih lijekova za istovremenu primjenu (acetaminofen, aciklovir, alopurinol, amfotericin, citarabin, eritromicin, flukonazol, hidroksiureja, norfloksacin, penicilin V) samo su eritromicin (IC<sub>50</sub> 50 μM) i flukonazol (IC<sub>50</sub> 118 μM) pokazali da inhibiraju metabolizam imatiniba što bi moglo biti klinički značajno.

Pokazalo se da je imatinib *in vitro* kompetitivni inhibitor supstrata markera za CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4/5. K<sub>i</sub> vrijednosti u jetrenim mikrosomima čovjeka bile su 27, 7,5 i 7,9 μmol/l. Maksimalne koncentracije imatiniba u plazmi bolesnika iznose 2 – 4 μmol/l, pa je prema tome moguća inhibicija metabolizma istovremeno primijenjenih lijekova, koji se odvija posredstvom CYP2D6 i/ili CYP3A4/5. Imatinib nije ometao biotransformaciju 5-fluorouracila, ali je inhibirao metabolizam paklitaksela, što je bila posljedica kompetitivne inhibicije CYP2C8 (K<sub>i</sub> = 34,7 μM). Postignuta K<sub>i</sub> vrijednost je daleko viša nego što su očekivane razine imatiniba u plazmi bolesnika pa se stoga ne očekuje nikakva interakcija nakon istovremene primjene bilo 5-fluorouracila bilo paklitaksela i imatiniba.

#### Eliminacija

Na temelju izlučivanja spoja(eva) nakon oralne, <sup>14</sup>C-označene doze imatiniba, oko 81% doze izlučilo se u roku od 7 dana putem stolice (68% doze) i mokraće (13% doze). Ne promijenjeni imatinib činio je 25% doze (5% mokraća, 20% stolica), dok su ostalo bili metaboliti.

#### Farmakokinetika u plazmi

Nakon oralne primjene u zdravih dobrovoljaca, t<sub>1/2</sub> bilo je oko 18 h, što navodi na zaključak da je doziranje jedan put na dan primjereno. Povećanje srednje AUC vrijednosti uz povećanje doze bilo je linearno i proporcionalno dozi u rasponu od 25-1000 mg imatiniba nakon oralne primjene. Nije bilo promjene kinetike imatiniba nakon ponovljenog doziranja, a akumulacija je bila 1,5–2,5 puta veća u stanju dinamičke ravnoteže kada je lijek doziran jednom dnevno.

#### Farmakokinetika u bolesnika s GIST-om

U bolesnika s GIST-om izloženost u stanju dinamičke ravnoteže bila je 1,5 puta veća nego kod bolesnika s KML koji su primali istu dozu (400 mg dnevno). Na temelju preliminarnе analize populacijske farmakokinetike u bolesnika s GIST za tri varijable (albumin, WBC i bilirubin) je primijećen statistički značajan odnos s farmakokinetikom imatiniba. Snižene vrijednosti albumina uzrokovale su smanjeni klirens (CL/f); a više vrijednosti WBC dovele su do smanjenja CL/f. Ipak, ove povezanosti nisu dovoljno izražene da bi opravdale prilagodbu doze. U ovoj populaciji bolesnika, prisutnost jetrenih metastaza može potencijalno uzrokovati zatajenje jetre i smanjenje metabolizma.

#### Populacijska farmakokinetika

Na temelju analize populacijske farmakokinetike u bolesnika s KML-om, učinak dobi na volumen raspodjele bio je malen (povećanje od 12% u bolesnika starijih od 65 godina). Smatra se da ta promjena nije klinički značajna. Učinak tjelesne težine na klirens imatiniba je takav da se za bolesnika koji teži 50 kg očekuje da će srednji klirens biti 8,5 l/h, dok će se za bolesnika od 100 kg klirens povećati na 11,8 l/h. Smatra se da ove promjene nisu dovoljne da bi opravdale prilagodbu doze na temelju kilograma tjelesne težine. Spol nema učinka na kinetiku imatiniba.

#### Farmakokinetika u djece

Kao i u odraslih bolesnika, imatinib se brzo apsorbirao nakon oralne primjene u pedijatrijskih bolesnika i u ispitivanjima faze I i faze II. Doziranje u djece od 260 odnosno 340 mg/m<sup>2</sup>/dan postiglo je istu izloženost, kao i doze od 400 mg i 600 mg u odraslih bolesnika. Usporedba vrijednosti AUC<sub>(0-24)</sub> na dan 8

i dan 1 na nivou doze od 340 mg/m<sup>2</sup>/dan otkrila je 1,7 puta veću akumulaciju lijeka nakon ponovljenog doziranja jednom dnevno.

Na temelju farmakokinetičke analize zbirne populacije pedijatrijskih bolesnika s hematološkim poremećajima (CML, Ph+ALL ili drugi hematološki poremećaji koji se liječe imatinibom), klirens imatiniba povećava se s rastom tjelesne površine (BSA). Nakon korekcije s obzirom na učinak tjelesne površine, ostale demografske odrednice kao što su dob, tjelesna težina i indeks tjelesne mase, nisu imale klinički značajne učinke na izloženost imatinibu. Analizom je potvrđeno da je izloženost imatinibu u pedijatrijskih bolesnika koji su primali 260 mg/m<sup>2</sup> jedanput na dan (najviše 400 mg jedanput na dan) ili 340 mg/m<sup>2</sup> jedanput na dan (najviše 600 mg jedanput na dan) bila slična onoj u odraslih bolesnika koji su primali imatinib 400 mg ili 600 mg jedanput na dan.

#### Oštećenje funkcije organa

Imatinib i njegovi metaboliti ne izlučuju se u značajnoj mjeri preko bubrega. Izgleda da bolesnici s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega imaju veću izloženost u plazmi od bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Povećanje iznosi otprilike 1,5 do 2 puta, a odgovara povećanju od 1,5 puta  $\alpha$ -kiselog glikoproteina u plazmi za koji se imatinib snažno veže. Klirens imatiniba kao slobodnog lijeka vjerojatno je sličan za bolesnike s oštećenjem bubrega i one s normalnom funkcijom bubrega budući da izlučivanje putem bubrega predstavlja samo manji metabolički put eliminacije imatiniba (vidjeti dio 4.2 i 4.4).

Iako su rezultati farmakokinetičke analize pokazali da postoji značajna razlika između ispitanika, srednja izloženost imatinibu nije se povećala u bolesnika s različitim stupnjevima poremećaja funkcije jetre, u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre (vidjeti dio 4.2, 4.4 i 4.8).

### **5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički profil sigurnosti primjene imatiniba utvrđivan je u štakora, pasa, majmuna i kunića.

Ispitivanjima toksičnosti višestrukih doza otkrivene su blage do umjerene hematološke promjene u štakora, pasa i majmuna, uz promjene u koštanoj srži u štakora i pasa.

Jetra je bila ciljni organ u štakora i pasa. U obje su vrste zapažena blago do umjereno povišenje razina transaminaza te malo snižena razina kolesterola, triglicerida, ukupnih proteina i albumina. U jetri štakora nisu uočene histopatološke promjene. Teška jetrena toksičnost zapažena je u pasa koji su liječeni 2 tjedna, uz povišene jetrene enzime, hepatocelularnu nekrozu, nekrozu žučnih vodova te hiperplaziju žučnih putova.

Bubrežna toksičnost uočena je u majmuna koji su liječeni 2 tjedna, uz fokalnu mineralizaciju i dilataciju bubrežnih kanalića i tubularnu nefrozu. Povišene koncentracije N-ureje u krvi (BUN) i kreatinina zapažene su u nekoliko životinja. U ispitivanju u štakora koje je trajalo 13 tjedana zapažena je hiperplazija prijelaznog epitela u bubrežnoj papili te u mokraćnom mjehuru uz doze  $\geq 6$  mg/kg, bez promjena parametara u serumu ili mokraći. Povećana stopa oportunističkih infekcija zapažena je kod kroničnog liječenja imatinibom.

U 39-tjednom ispitivanju na majmunima, NOAEL (razina kod koje se ne uočava štetan učinak) nije utvrđen pri najnižoj dozi od 15 mg/kg koja iznosi približno jednu trećinu maksimalne doze za ljude od 800 mg temeljeno na površini tijela. Rezultat liječenja u tih životinja bilo je pogoršanje malarijskih infekcija koje se u normalnim okolnostima suprimirane.

Imatinib nije smatran genotoksičnim kada je ispitivan *in vitro* na bakterijskim stanicama (Ames test), u *in vitro* ispitivanju na stanicama sisavaca (limfom miša) te u *in vivo* ispitivanju na mikronukleusu štakora.

Pozitivni genotoksični učinci dobiveni su za imatinib u *in vitro* ispitivanju na stanicama sisavca (stanice jajnika kineskog hrčka) na klastogenost (aberracija kromosoma) u prisutnosti metaboličke aktivacije. Dva međuproizvoda proizvodnog procesa koji su također prisutni u gotovom proizvodu, u Amesovom testu bila su pozitivna na mutagenezu. Jedan od tih međuproizvoda je također bio pozitivan u ispitivanju na stanicama limfoma miša.

U ispitivanju plodnosti mužjaka štakora koji su primali dozu tijekom 70 dana prije parenja, smanjila se težina testisa i epididimisa te postotak pokretljive sperme uz dozu od 60 mg/kg što je približno jednako maksimalnoj kliničkoj dozi od 800 mg/dan izračunatoj prema površini tijela. To nije zapaženo pri dozama od  $\leq 20$  mg/kg. Malo do umjereno smanjenje spermatogeneze također je zapaženo kod pasa pri oralnoj dozi od  $\geq 30$  mg/kg. Kada su ženke štakora dobivale dozu tijekom 14 dana prije parenja pa sve do gestacijskog dana 6, nije bilo učinka na parenje ili na broj skotnih ženki. Pri dozi od 60 mg/kg, ženke štakora su imale značajan postimplantacijski gubitak fetusa te smanjeni broj živih fetusa. To nije uočeno pri dozama od  $\leq 20$  mg/kg.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, uočen je crveni vaginalni iscjedak u skupini koja je oralno primala 45 mg/kg/dan bilo na 14. bilo na 15. dan gestacije. Pri istoj dozi povećao se broj mrtvorodenih mladunaca kao i onih koji su uginuli između 0 i 4 dana nakon okota. U F1 potomstva, pri istoj dozi, smanjile su se srednje tjelesne težine od poroda sve do konačnog žrtvovanja, a broj okota koji su postigli kriterij za prepucijsku separaciju bio je malo smanjen. Nije bilo utjecaja na F1 plodnost dok je pri 45 mg/kg/dan zapažen povećani broj resorpcija i smanjeni broj fetusa sposobnih za život. Razina kod koje se ne uočava učinak (NOEL) i za roditeljske ženke i za F1 generaciju bila je 15 mg/kg/dan (jedna četvrtina maksimalne doze za ljude od 800 mg).

Imatinib je bio teratogen u štakora kada je primjenjivan tijekom organogeneze u dozama  $\geq 100$  mg/kg koje su približno jednake maksimalnoj kliničkoj dozi od 800 mg/dan izračunatoj prema površini tijela. Teratogeni učinci uključivali su eksencefaliju ili encefalokelu, odsutnost/smanjenje čeonih i odsutnost tjemenih kostiju. Ti učinci nisu uočeni pri dozama od  $\leq 30$  mg/kg.

Nisu bili uočeni novi ciljni organi u toksikološkom ispitivanju juvenilnog razvoja u štakora (10 do 70 dana nakon okota) u odnosu na poznate ciljne organe u odraslih štakora. U toksikološkom ispitivanju u juvenilnih životinja, učinci na rast, odgodu vaginalnog otvaranja i odvajanje prepucija uočeni su pri izloženosti koja iznosi otprilike 0,3 do 2 puta prosječne izloženosti u djece pri najvišoj preporučenoj dozi od 340 mg/m<sup>2</sup>. K tome, mortalitet je uočen u juvenilnih životinja (oko faze odbijanja) pri izloženosti koja je iznosila otprilike 2 puta prosječne izloženosti u djece pri najvišoj preporučenoj dozi od 340 mg/m<sup>2</sup>.

U 2-godišnjoj studiji karcinogenosti u štakora primjena imatiniba od 15, 30 i 60 mg/kg/dan rezultirala je statistički značajnim smanjenjem dužine života mužjaka uz 60 mg/kg/dan i ženki uz  $\geq 30$  mg/kg/dan. Histopatološko ispitivanje mrtvih životinja otkrilo je kardiomiopatiju (kod oba spola), kroničnu progresivnu nefropatiju (ženke) i papilom prepucijske žlijezde kao glavne uzroke smrti ili razloge za žrtvovanje. Ciljni organi neoplastičnih promjena bili su bubrezi, mokraćni mjehur, uretra, žlijezda prepucija i klitorisa, tanko crijevo, paratireoidne žlijezde, nadbubrežne žlijezde i ne-žljezdani želudac.

Papilom/karcinom žlijezde prepucija/klitorisa zabilježeni su pri dozama od 30 mg/kg/dan na više što odgovara otprilike 0,5, odnosno 0,3 puta dnevne izloženosti u ljudi (temeljeno na AUC) kod 400 mg/dan, odnosno 800 mg/dan te 0,4 puta dnevne izloženosti u djece (temeljeno na AUC) kod 340 mg/m<sup>2</sup>/dan. Razina kod koje se ne uočava učinak (NOEL) iznosila je 15 mg/kg/dan. Bubrežni adenom/karcinom, papilom mokraćnog mjehura i uretre, adenokarcinomi tankog crijeva, adenomi paratireoidnih žlijezda, dobroćudni i zloćudni medularni tumori nadbubrežnih žlijezda i papilomi/karcinomi ne-žljezdanog želuca zabilježeni su uz 60 mg/kg/dan što odgovara otprilike 1,7 odnosno 1 puta dnevne izloženosti u ljudi (temeljeno na AUC) kod 400 mg/dan, odnosno 800 mg/dan te 1,2 puta dnevne izloženosti u djece

(temeljeno na AUC) kod 340 mg/m<sup>2</sup>/dan. Razina kod koje se ne uočava učinak (NOEL) iznosila je 30 mg/kg/dan.

Mehanizam i značaj ovih nalaza ispitivanja karcinogenosti u štakora još nije razjašnjen za ljude.

Ne-neoplastične lezije koja nisu identificirana u prethodnim nekliničkim ispitivanjima javila su se u kardiovaskularnom sustavu, gušterači, endokrinim organima i zubima. Najvažnije promjene uključivale su hipertrofiju i dilataciju srca što je dovelo do znakova zatajenja srca u nekih životinja.

Djelatna tvar imatinib predstavlja rizik za okoliš za organizme koji žive u sedimentnom tlu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Popis pomoćnih tvari**

Jezgra tablete:

celuloza, mikrokristalična (E460)

hidroksipropilceluloza, djelomično supstituirana (E463)

povidon (E1201)

krospovidon (vrste A) (E1202)

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni (E551)

magnezijev stearat (E572)

Ovojnica tablete:

hipromeloza (E464)

makrogol 400

talk (E553b)

željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, žuti (E172)

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtjeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

PVC/PE/PVDC/Alu blisteri

Pakiranje sadrži 10, 20, 30, 60, 90, 120, 180 filmom obloženih tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

**6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Zentiva, k.s.  
U Kabelovny 130  
102 37 Prag 10  
Češka

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

HR-H-922215032

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA /DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 27.03.2013.  
Datum posljednje obnove: 20.07.2018.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

15. travnja 2026.