

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Imatinib Sandoz 100 mg filmom obložene tablete

Imatinib Sandoz 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Svaka filmom obložena tableta sadrži 400 mg imatiniba (u obliku mesilata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Vrlo tamno žuta do smeđe narančasta, okrugla, bikonveksna s kosim rubovima, s utisnutim „NVR“ na jednoj strani i „SA“ i urezom između slova na drugoj strani. Približan promjer 9,2 mm.

Vrlo tamno žuta do smeđe narančasta, ovaloidna, bikonveksna s kosim rubovima, s utisnutim „400“ na jednoj strani i urezom na drugoj strani i SL sa svake strane ureza. Približna duljina 19,2 mm i širina 7,7 mm.

Filmom obložena tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Imatinib Sandoz je indiciran za liječenje

- odraslih i pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranom kroničnom mijeloidnom leukemijom (KML) s pozitivnim Philadelphia (Ph+) kromosomom (bcr-abl), u 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 ubrzanoj fazi ili u 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/MPD) povezanim s preraspodjelama gena za receptor faktora rasta koji potječe od trombocita (PDGFR).
- odraslih bolesnika s uznapredovalim hipereozinofilnim sindromom (HES) i/ili kroničnom eozinofilnom leukemijom (KEL) s FIP1L1-PDGFR α preraspodjelom.

Učinak imatiniba na ishod transplantacije koštane srži nije utvrđen.

Imatinib Sandoz indiciran je 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 (CD 117)-pozitivnog GIST-a. Bolesnici s niskim ili vrlo niskim rizikom od recidiva ne bi trebali 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.

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

Za doze od 400 mg i iznad (vidi niže preporučene doze) na raspolaganju je djeljiva tableta od 400 mg. Za doze koje nisu 400 mg, 600 i 800 mg (vidi niže preporučene doze) na raspolaganje je djeljiva tableta od 100 mg.

Propisanu dozu treba primjenjivati peroralno, 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 otopiti u čaši obične vode ili soka od jabuke. Potreban broj tableta treba staviti u primjereni volumen napitka (približno 50 ml za tabletu od 100 mg, i 200 ml za tabletu od 400 mg) i pomiješati sa žlicom. Suspenzija bi trebala biti primijenjena odmah nakon potpunog raspada tablete(a).

Doziranje u odraslih bolesnika s KML-om

Za odrasle bolesnike u kroničnoj fazi KML-a preporučena doza imatiniba 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 10⁹/l.

Za odrasle bolesnike u ubrzanj fazi preporučena doza imatiniba 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 10⁹/l nevezano uz terapiju.

Za odrasle bolesnike u blastičnoj krizi preporučena doza imatiniba iznosi 600 mg/dan. Blastična se kriza definira kao blasti ≥ 30% u krvi ili koštanoj srži ili postojanje ekstramedularne bolesti osim hepatosplenomegalije.

Trajanje liječenja: U kliničkim istraživanjima, liječenje s imatinibom je trajalo do progresije bolesti. Učinak prekida liječenja nakon postizanja potpunog citogenetskog odgovora nije ispitivan.

Povećanja doze od 400 mg do 600 mg ili 800 mg u bolesnika s kroničnom fazom bolesti, ili od 600 mg do maksimalno 800 mg (dano kao 400 mg dvaput na dan) u bolesnika s ubrzanom fazom ili blastičnom krizom može se razmotriti u odsutnosti teške nuspojave na lijek i teške neutropenije ili trombocitopenije nepovezane s leukemijom u sljedećim okolnostima: progresije 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 postignutoga hematološkog i/ili citogenetskog odgovora. Nakon povećanja doze bolesnike treba pažljivo pratiti, jer uz veće doze postoji mogućnost povećane učestalosti nuspojava.

Doziranje za KML u pedijatrijskih bolesnika

U djece se doziranje treba temeljiti na veličini površine tijela (mg/m^2). Doza od $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ na dan preporučuje se za djecu s kroničnom fazom KML-a i s uznapredovalom fazom KML-a (ne smije se prekoračiti ukupna doza od 800 mg). Liječenje se može primjenjivati kao doza koja se daje jedanput dnevno ili se, alternativno, doza može podijeliti u dvije primjene – jedna ujutro i jedna navečer. Preporuka doziranja trenutno se temelji na malom broju pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Ne postoji iskustvo s liječenjem djece mlađe od 2 godine.

U djece se mogu razmotriti povećanja doze od $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ na dan do $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ na dan (ne smije se prekoračiti ukupna doza od 800 mg), u odsutnosti teške nuspojave na lijek i teške neutropenije ili trombocitopenije nepovezane s leukemijom u sljedećim okolnostima: 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 postignutoga hematološkog i/ili citogenetskog odgovora. Nakon povećanja doze bolesnike treba pažljivo pratiti, jer uz veće doze postoji mogućnost povećane učestalosti nuspojava.

Doziranje za Ph+ ALL u odraslih bolesnika

Za odrasle bolesnike s Ph+ ALL-om preporučena doza imatiniba iznosi 600 mg/dan. Specijalisti hematolozi koji sudjeluju u liječenju ove bolesti trebaju nadzirati terapiju kroz sve faze liječenja.

Raspored liječenja: Na temelju postojećih podataka, imatinib se pokazao učinkovitim i sigurnim kada se primjenjuje 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 liječenja imatinibom može se razlikovati s obzirom na odabrani program liječenja, no općenito se može reći da su se dužom izloženosti imatinibu dobivali bolji rezultati.

Za odrasle bolesnike s recidivirajućim ili refraktornim Ph+ ALL-om, monoterapija imatinibom 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^2). Doza od $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ na dan preporučuje se za djecu s Ph+ ALL-om (ne smije se prekoračiti ukupna doza od 600 mg).

Doziranje za MDS/MPD

Za odrasle bolesnike s MDS/MPD-om preporučena doza imatiniba 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 trenutku analize, medijan trajanja liječenja iznosio je 47 mjeseci (24 dana – 60 mjeseci).

Doziranje za HES/KEL

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

Povećanje doze od 100 mg do 400 mg može se razmotriti u slučaju odsutnosti nuspojava, ako se pregledom utvrdi nedovoljan odgovor na liječenje.

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 imatiniba 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 ispitivan.

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

Doziranje za DFSP

Za odrasle bolesnike DFSP-om preporučena doza imatiniba iznosi 800 mg/dan.

Prilagođavanje doze zbog nuspojava

Nehematološke nuspojave

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

Ako dođe do povećanja vrijednosti bilirubina za > 3 x institucionalne gornje granice normale (IGGN) ili do povećanja vrijednosti jetrenih transaminaza za > 5 x IGGN, primjenu imatiniba treba prekinuti sve dok se razina bilirubina ne vrati na $< 1,5$ x GGN vrijednosti, a razina transaminaze na $< 2,5$ x IGGN vrijednosti. Tada se liječenje imatinibom može nastaviti uz smanjenu dnevnu dozu. Dozu u odraslih treba smanjiti sa 400 na 300 mg ili sa 600 na 400 mg ili s 800 na 600 mg, a u djece s 340 na 260 mg/m²/dan.

Hematološke nuspojave

U slučaju teške neutropenije i trombocitopenije preporučuje se smanjenje doze ili prekid liječenja, kao što je prikazano u donjoj tablici.

Prilagođavanje doze zbog neutropenije i trombocitopenije:

HES/KEL (početna doza 100 mg)	ABN $< 1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$	1. Ukinuti imatinib sve dok ABN ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i trombociti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Ponovno uvesti liječenje imatinibom u prijašnjoj dozi (tj. prije ozbiljne nuspojave).
-------------------------------	--	---

Kronična faza KML-a, MDS/MPD-a i GIST-a (početna doza 400 mg) HES/KEL (doza od 400 mg)	ABN < 1,0 x 10 ⁹ /l i/ili trombociti < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ukinuti imatinib sve dok ABN ne bude ≥ 1,5 x 10⁹/l i trombociti ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Ponovno uvesti liječenje imatinibom u prijašnjoj dozi (tj. prije ozbiljne nuspojave). 3. U slučaju da ABN ponovno iznosi < 1,0 x 10⁹/l i/ili trombociti < 50 x 10⁹/l, ponoviti korak 1 i nastaviti primjenu imatiniba u smanjenoj dozi od 300 mg.
Kronična faza KML-a u pedijatrijskih bolesnika (doza od 340 mg/m ²)	ABN < 1,0 x 10 ⁹ /l i/ili trombociti < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ukinuti imatinib sve dok ABN ne bude ≥ 1,5 x 10⁹/l i trombociti ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Ponovno uvesti liječenje imatinibom u prijašnjoj dozi (tj. prije ozbiljne nuspojave). 3. U slučaju da ABN ponovno iznosi < 1,0 x 10⁹/l i/ili trombociti < 50 x 10⁹/l, ponoviti korak 1 i nastaviti primjenu imatiniba u smanjenoj dozi od 260 mg/m².
Ubrzana faza KML-a i blastična kriza te Ph+ ALL (početna doza 600 mg)	*ABN < 0,5 x 10 ⁹ /l i/ili trombociti < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Provjeriti je li citopenija povezana s leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži). 2. Ako citopenija nije povezana s leukemijom, smanjiti dozu imatiniba na 400 mg. 3. Ako citopenija ustraje 2 tjedna, dozu dodatno smanjiti na 300 mg. 4. Ako citopenija ustraje 4 tjedna i još uvijek nije povezana s leukemijom, prekinuti primjenu imatiniba sve dok ABN ne bude ≥ 1 x 10⁹/l i trombociti ≥ 20 x 10⁹/l, nakon toga nastaviti liječenje u dozi od 300 mg.
Pedijatrijska ubrzana faza KML-a i blastična kriza (početna doza 340 mg/m ²)	*ABN < 0,5 x 10 ⁹ /l i/ili trombociti < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Provjeriti je li citopenija povezana s leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži). 2. Ako citopenija nije povezana s leukemijom, smanjiti dozu imatiniba na 260 mg/m². 3. Ako citopenija ustraje 2 tjedna, dozu dodatno smanjiti na 200 mg/m². 4. Ako citopenija ustraje 4 tjedna i

		još uvijek nije povezana s leukemijom, prekinuti primjenu imatiniba sve dok ABN ne bude $\geq 1 \times 10^9/l$ i trombociti $\geq 20 \times 10^9/l$, nakon toga nastaviti liječenje u dozi od 200 mg/m ² .
DFSP (doza od 800 mg)	ABN $< 1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$	1. Ukinuti imatinib sve dok ABN ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i trombociti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Ponovno uvesti liječenje imatinibom u dozi od 600 mg. 3. U slučaju da ABN ponovno iznosi $< 1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$, ponoviti korak 1 i nastaviti primjenu imatiniba u smanjenoj dozi od 400 mg.
ABN = apsolutni broj neutrofila ^a : javlja se nakon najmanje 1 mjeseca liječenja		

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija: Ne postoji iskustvo s primjenom u djece s KML-om koja su mlađa od 2 godine i u djece s Ph+ ALL-om koja su mlađa od 1 godinu (vidjeti dio 5.1). Postoji vrlo ograničeno iskustvo kod djece s MDS/MPD-om, DFSP-om, GIST-om i HES/KEL-om.

Sigurnost i djelotvornost imatiniba u djece s MDS/MPD-om, DFSP-om, GIST-om i HES/KEL-om koja su mlađa 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.

Oštećenje jetre: Imatinib se uglavnom metabolizira preko jetre. Bolesnici s blagim, umjerenim ili teškim poremećajem funkcije jetre trebaju primati minimalnu preporučenu dozu od 400 mg na dan. Doza se može smanjiti ako se ne podnosi (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Klasifikacija poremećaja funkcije jetre:

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

IGGN = institucionalna gornja granica normale

AST = aspartat-aminotransferaza

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

Stariji ljudi: Farmakokinetika imatiniba nije specifično ispitivana u starijih ljudi. Tijekom

kliničkih ispitivanja koja su uključivala preko 20% bolesnika u dobi od 65 i više godina, u odraslih bolesnika nisu zamijećene značajne farmakokinetičke razlike povezane s dobi. Za starije ljude nije potrebna posebna preporuka doziranja.

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 istodobno s drugim lijekovima postoji mogućnost za interakcije lijekova. Potreban je oprez kada se imatinib primjenjuje istovremeno s inhibitorima proteaze, azolnim antimikoticima, određenim makrolidima (vidjeti dio 4.5), supstratima CYP3A4 s uskom terapijskom širinom (npr. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, borteomib, docetaksel, kvinidin) 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 liječenja. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu jakih CYP3A4 induktora i imatiniba (vidjeti dio 4.5).

Hipotireoza

U bolesnika u kojih je obavljena tireoidektomija i koji primaju nadomjesnu terapiju levotiroksinom zabilježeni su klinički slučajevi hipotireoze tijekom liječenja imatinibom (vidjeti dio 4.5). U takvih bolesnika trebaju se pažljivo pratiti razine tireotropina (TSH, od eng. thyroid stimulating hormone).

Hepatotoksičnost

Metabolizam imatiniba odvija se uglavnom preko jetre, i samo se 13% izlučuje preko bubrega. U bolesnika s poremećajem funkcije jetre (blagim, umjerenim ili teškim), potrebno je pažljivo pratiti perifernu krvnu sliku i jetrene enzime (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2). Potrebno je napomenuti da bolesnici s GIST-om mogu imati metastaze u jetri koje mogu dovesti do oštećenja jetre.

Uz primjenu imatiniba uočeni su slučajevi oštećenja jetre, uključujući zatajenje jetre i jetrenu nekrozu. Kada se imatinib primjenjivao u kombinaciji s režimima visokih doza kemoterapije uočena je povećana učestalost ozbiljnih jetrenih reakcija. U slučajevima kada se liječenje imatinibom kombinira s režimima kemoterapije za koje je poznato da su povezani s poremećajem funkcije jetre potrebno je pažljivo praćenje jetrene funkcije (vidjeti dijelove 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 bolesnika s KML-om koji su uzimali imatinib. Zbog toga se naročito preporučuje redovito kontrolirati tjelesnu težinu bolesnika. Neočekivani, nagli porast tjelesne težine treba pažljivo ispitati te, ukoliko je potrebno, poduzeti odgovarajuće suportivne i terapijske mjere. U kliničkim je ispitivanjima zabilježena povećana učestalost tih događaja u starijih ljudi te u onih koji su ranije bolovali od bolesti srca. Stoga se mora oprezno postupati u bolesnika s poremećajem funkcije srca.

Bolesnici sa srčanom bolešću

Bolesnike koji imaju bolest srca, rizične čimbenike za zatajenje srca ili zatajenje bubrega u anamnezi treba pažljivo pratiti, te svakog bolesnika sa znakovima ili simptomima karakterističnima za zatajenje bubrega ili srca procijeniti i liječiti.

U bolesnika s hipereozinofilnim sindromom (HES) s okultnom infiltracijom HES stanica unutar miokarda, izolirani slučajevi kardiogenog šoka/disfunkcije lijeve klijetke bili su povezani s degranulacijom HES stanica nakon uvođenja liječenja imatinibom. Stanje je zabilježeno kao reverzibilno u slučaju primjene sustavnih steroida, cirkulatorne potporne mjere i privremeno ukidanje imatiniba. S obzirom da je zabilježena učestalost srčanih štetnih događaja uz imatinib manje česta, prije uvođenja liječenja imatinibom u HES/KEL populaciji potrebno je uzeti u obzir pažljivu procjenu omjera koristi i rizika od liječenja imatinibom.

Mijelodisplastične/mijeloproliferativne bolesti s preraspodjelom PDGFR gena mogu biti povezane s visokim razinama eozinofila. Prema tome, u bolesnika s HES/KEL-om i onih s MDS/MPD-om povezanim s visokim razinama eozinofila, prije primjene imatiniba treba se razmisliti o pregledu kod specijalista kardiologa, obavljanje ehokardiograma i određivanje serumskog troponina. Ako je bilo što od navedenog abnormalno, na početku liječenja potrebno je razmotriti kontrolni pregled kod specijalista kardiologa i profilaktičkoj primjeni sustavnih steroida (1-2 mg/kg) tijekom jednog do dva tjedna, uz istodobnu primjenu imatiniba.

Gastrointestinalno krvarenje

U ispitivanju bolesnika s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om zabilježena su i gastrointestinalna i intra-tumorska krvarenja (vidjeti dio 4.8). Na temelju raspoloživih podataka nisu identificirani predispozicijski faktori (npr. veličina tumora, lokacija tumora, poremećaji koagulacije) zbog kojih bi bolesnici s GIST-om bili izloženi većem riziku od bilo kojeg navedenog 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.

Dodatno, nakon stavljanja lijeka u promet, u bolesnika s KML-om, ALL-om i drugim bolestima prijavljena je vaskularna ektazija antruma želuca (GAVE, od eng. gastric antral vascular ectasia), rijetki uzrok gastrointestinalnih krvarenja (vidjeti dio 4.8). Kada je potrebno, treba se razmotriti prekid liječenja imatinibom.

Sindrom lize tumora

Zbog moguće pojave sindroma lize tumora, prije početka terapije imatinibom preporučuje se korekcija klinički značajne dehidracije i liječenje 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 lijekom Imatinib Sandoz. *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 lijekom Imatinib Sandoz 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 Sandoz, 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 lijekom Imatinib Sandoz se ne smije nastaviti.

Laboratorijske pretrage

Tijekom terapije imatinibom mora se redovito kontrolirati kompletna krvna slika. Liječenje imatinibom je kod bolesnika s KML-om povezano s neutropenijom ili trombocitopenijom. Međutim, pojava ovih citopenija ovisi o stadiju liječene bolesti, te je mnogo češća 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 smanjiti, kao što se preporučuje u dijelu 4.2.

Funkciju jetre (transaminaze, bilirubin, alkalna fosfataza) treba 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 (AGP) u plazmi, proteina koji veže imatinib, u tih bolesnika. Bolesnici s oštećenjem bubrega moraju primiti najnižu početnu dozu. Bolesnike s teškim oštećenjem bubrega treba liječiti s oprezom. Doza se može smanjiti ako se ne podnosi (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Dugotrajno liječenje s imatinibom može biti povezano s klinički značajnim padom funkcije bubrega. Stoga, funkciju bubrega treba ispitati 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. 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 povećati koncentracije imatiniba u plazmi:

Tvari koje inhibiraju djelovanje CYP3A4 izoenzima citokroma P450 (npr. inhibitori proteaze kao što su indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azolni antimikotici uključujući ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol; određeni makrolidi kao što su eritromicin, klaritromicin i telitromicin) mogle bi smanjiti metabolizam i povećati koncentracije imatiniba. U zdravih je ispitanika došlo do značajnog povećanja izloženosti imatinibu (srednja vrijednost C_{max} i AUC imatiniba povećali su se za 26%, odnosno 40%) kada je imatinib primjenjivan istodobno s jednokratnom dozom ketokonazola (CYP3A4 inhibitor). Potreban je oprez kada se imatinib primjenjuje istodobno s inhibitorima obitelji CYP3A4.

Djelatne tvari koje mogu smanjiti koncentracije imatiniba u plazmi:

Tvari koje induciraju djelovanje CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenitoin, primidon ili Hypericum perforatum, poznat također kao gospina trava) mogu 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 smanjenjem C_{max} i AUC(0-∞) za najmanje

54% odnosno 74% 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 smanjio se za 73% u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali antiepileptičke lijekove koji induciraju enzime. Istodobnu primjenu rifampicina ili drugih jakih CYP3A4 induktora i imatiniba potrebno je izbjegavati.

Djelatne tvari čije bi koncentracije u plazmi imatinib mogao promijeniti

Imatinib povećava srednju vrijednost C_{max} i AUC simvastatina (CYP3A4 supstrat) za 2, odnosno 3,5-puta, što ukazuje na to da imatinib inhibira CYP3A4. Zbog toga se preporučuje oprezno postupati kada se imatinib primjenjuje s CYP3A4 supstratima s uskom terapijskom širinom (npr. ciklosporin, pimoqid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezumib, docetaksel i kvinidin). Imatinib može povećati koncentraciju drugih lijekova u plazmi koje metabolizira CYP3A4 (npr. triazolo-benzodiazepini, dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, određeni inhibitori HMG-CoA reduktaze odnosno statini, itd.).

Zbog poznatog povećanog rizika od krvarenja povezanog s primjenom imatiniba (npr. hemoragija), bolesnici kojima je potrebna antikoagulacija trebaju primati heparin niske molekularne težine ili standardni heparin, umjesto kumarinskih derivata kao što je varfarin.

Imatinib *in vitro* inhibira aktivnost CYP2D6 izoenzima citokroma P450 u koncentracijama koje su slične onima što utječu na djelovanje CYP3A4. Imatinib 400 mg dvaput na dan imao je inhibitory 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 istodobno primjenjuje s CYP2D6 supstratima, međutim, savjetuje se oprez kod CYP2D6 supstrata s uskom terapijskom širinom, poput metoprolola. U bolesnika liječenih metoprololom potrebno je razmisliti o kliničkom nadzoru.

In vitro, imatinib inhibira paracetamol O-glukuronidaciju s K_i vrijednosti 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. Veće doze imatiniba i paracetamola nisu proučavane.

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

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

U bolesnika s Ph+ ALL-om postoji kliničko iskustvo istodobne primjene imatiniba s kemoterapijom (vidjeti dio 5.1), no lijek-lijek interakcije između imatiniba i režima kemoterapije nisu dobro okarakterizirane. Nuspojave imatiniba, tj. 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.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i barem 15 dana nakon prestanka liječenja imatinibom.

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primjeni imatiniba u trudnica. Postoje post-marketinška izvješća o spontanom pobačajima i dojenčadi s kongenitalnim anomalijama u žena koje su uzimale imatinib. Međutim, ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3), dok

potencijalni rizik za fetus nije poznat. Imatinib se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako njegova primjena nije jasno neophodna. Ako se primjenjuje tijekom trudnoće, bolesnica mora biti informirana o potencijalnom riziku za fetus.

Dojenje

Postoje ograničene informacije o distribuciji imatiniba u majčino mlijeko. Ispitivanja u dvije dojilje su otkrila 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 raspodjelu metabolita u majčino mlijeko. Uzimajući u obzir kombiniranu koncentraciju imatiniba i metabolita i maksimalni dnevni unos majčinog 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 dojiti tijekom liječenja i barem 15 dana nakon prestanka liječenja imatinibom.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima, nije bilo utjecaja na plodnost mužjaka i ženki štakora, iako su primijećeni učinci na reproduktivne parametre (vidjeti dio 5.3). Nisu provedena ispitivanja o učinku imatiniba na plodnost i gametogenezu u bolesnika koji primaju ovaj lijek. Bolesnici zabrinuti radi svoje plodnosti tijekom liječenja imatinibom moraju se posavjetovati sa svojim 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 preporučuje oprez pri upravljanju vozilima ili radu na strojevima.

4.8 Nuspojave

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

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

Kod svih indikacija su nuspojave bile slične, uz dvije iznimke. U bolesnika s KML-om uočen je veći postotak mijelosupresije, nego u bolesnika s GIST-om, što je vjerojatno uzrokovano osnovnom bolešću. U ispitivanju bolesnika s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om, u 7 (5%) bolesnika nastupilo je GI krvarenje CTC stupnja 3/4 (3 bolesnika), intra-tumorsko krvarenje (3 bolesnika) ili oboje (1 bolesnik). Moguće je da su izvor GI krvarenja bile lokacije GI tumora (vidjeti dio 4.4). Gastrointestinalno i tumorsko krvarenje može biti ozbiljno, a katkada i smrtonosno. Najčešće zabilježene nuspojave ($\geq 10\%$) koje su povezane s primjenom lijeka, bile su u obje situacije blaga mučnina, povraćanje, proljev, bol u trbuhu, umor, bol u mišićima, 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 smanjenjem doze imatiniba.

Kada se imatinib primjenjivao u kombinaciji s visokim dozama kemoterapije u bolesnika s Ph+ ALL-om, uočena je prolazna jetrena toksičnost u obliku povišenja transaminaze i hiperbilirubinemije. S obzirom na ograničenu sigurnosnu bazu podataka, nuspojave koje su do sada prijavljene u djece u skladu su sa sigurnosnim profilom za odrasle bolesnike s Ph+ ALL-om.

Sigurnosna baza podataka za djecu s Ph+ ALL-om je vrlo ograničena, ali nisu identificirani novi sigurnosni problemi.

Razne se nuspojave, kao što su pleuralni izljev, ascites, plućni edem i brzo dobivanje na težini s ili bez površinskih edema, mogu 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 suportivne mjere. No, neke od tih reakcija mogu biti ozbiljne ili opasne po život te 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.

Nuspojave

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 ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su poredane prema učestalosti, najčešće prve.

Nuspojave i njihove incidencije navedene su Tablici 1.

Tablica 1 Tablični prikaz nuspojava

Infekcije i infestacije	
<i>Manje često:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nazofaringitis, upala pluća, sinusitis, celulitis, infekcija gornjih dišnih puteva, gripa, infekcija mokraćnog sustava, gastroenteritis, sepsa
<i>Rijetko:</i>	Gljivična infekcija
<i>Nepoznato:</i>	Ponovna aktivacija hepatitisa B
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
<i>Rijetko:</i>	Sindrom lize tumora
<i>Nepoznato:</i>	Tumorsko krvarenje/tumorska nekroza*
Poremećaji imunološkog sustava	
<i>Nepoznato:</i>	Anafilaktički šok*
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
<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
Poremećaji metabolizma i prehrane	
<i>Često:</i>	Anoreksija
<i>Manje često:</i>	Hipokalemija, povećan apetit, hipofosfatemija, smanjen apetit, dehidracija, giht, hiperuricemija, hiperkalcemija, hiperglikemija, hiponatremija
<i>Rijetko:</i>	Hiperkalemija, hipomagnezemija
Psihijatrijski poremećaji	
<i>Često:</i>	Nesanica
<i>Manje često:</i>	Depresija, smanjeni libido, anksioznost
<i>Rijetko:</i>	Konfuzno stanje
Poremećaji živčanog sustava	

<i>Vrlo često:</i>	Glavobolja ²
<i>Često:</i>	Omaglica, parestezija, poremećaj okusa, hipoestezija
<i>Manje često:</i>	Migrena, pospanost, sinkopa, periferna neuropatija, poremećaj pamćenja, ishijalgija, sindrom nemirnih nogu, tremor, cerebralno krvarenje
<i>Rijetko:</i>	Povišen intrakranijalni tlak, konvulzije, optički neuritis
<i>Nepoznato:</i>	Cerebralni edem*
Poremećaji oka	
<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 staklovini*
Poremećaji uha i labirinta	
<i>Manje često:</i>	Vrtoglavica, tinitus, gubitak sluha
Srčani poremećaji	
<i>Manje često:</i>	Palpitacije, tahikardija, kongestivno zatajenje srca ³ , plućni edem
<i>Rijetko:</i>	Aritmija, fibrilacija atrijska, srčani zastoj, infarkt miokarda, angina pectoris, perikardijalna efuzija
<i>Nepoznato:</i>	Perikarditis*, srčana tamponada*
Krvožilni poremećaji⁴	
<i>Često:</i>	Crvenilo uz osjećaj vrućine, krvarenje
<i>Manje često:</i>	Hipertenzija, hematoma, subduralni hematoma, periferna hladnoća, hipotenzija, Raynaudov fenomen
<i>Nepoznato:</i>	Tromboza/embolizam*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
<i>Često:</i>	Dispneja, epistaksa, kašalj
<i>Manje često:</i>	Pleuralni izljev ⁵ , faringolaringealna bol, faringitis
<i>Rijetko:</i>	Pleuralna bol, plućna fibroza, plućna hipertenzija, plućno krvarenje
<i>Nepoznato:</i>	Akutno zatajenje disanja ¹⁰ *, intersticijska bolest pluća*
Poremećaji probavnog sustava	
<i>Vrlo često:</i>	Mučnina, proljev, povraćanje, dispepsija, bol u trbuhu ⁶
<i>Često:</i>	Flatulencija, distenzija abdomena, gastroezofagealni refluks, konstipacija, suha usta, gastritis
<i>Manje često:</i>	Stomatitis, ulceracija u ustima, gastrointestinalno krvarenje ⁷ , podrigivanje, melena, ezofagitis, ascites, želučani ulkus, hematemiza, heilitis, disfagija, pankreatitis
<i>Rijetko:</i>	Kolitis, ileus, upalna bolest crijeva
<i>Nepoznato:</i>	Ileus/opstrukcija crijeva*, gastrointestinalna perforacija*, divertikulitis*, vaskularna ektazija antruma želuca (GAVE) *
Poremećaji jetre i žuči	

<i>Često:</i>	Povišeni jetreni enzimi
<i>Manje često:</i>	Hiperbilirubinemija, hepatitis, žutica
<i>Rijetko:</i>	Zatajenje jetre ⁸ , nekroza jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
<i>Vrlo često:</i>	Periorbitalni edem, dermatitis/ekcem/osip
<i>Često:</i>	Svrbež, edem lica, suhoća kože, eritem, alopecija, noćno znojenje, reakcija preosjetljivosti na svjetlo
<i>Manje često:</i>	Pustularni osip, kontuzije, pojačano znojenje, urtikarija, ekhimoza, povećana sklonost modricama, hipotrihoza, hipopigmentacija kože, ekfolijativni dermatitis, onihoklazija, folikulitis, petehije, psorijaza, purpura, hiperpigmentacija kože, bulozne erupcije, panikulitis (uključujući nodozni eritem)
<i>Rijetko:</i>	Akutna febrilna neutrofilna dermatoza (Sweetov sindrom), promjena boje nokta, angioedem, vezikularni osip, multififormni eritem, leukocitoklastični vaskulitis, Stevens-Johnsonov sindrom, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), pemfigus*
<i>Nepoznato:</i>	Sindrom palmoplantarne eritrodisestezije*, lihenoidna keratoza*, lichen planus*, toksična epidermalna nekroliza*, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sustavnim simptomima (DRESS)*, pseudoporfirija*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
<i>Vrlo često:</i>	Spazam mišića i grčevi, mišićno-koštana bol uključujući mialgiju ¹² , artralgiya, bol u kostima ⁹
<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*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
<i>Manje često:</i>	Bubrežna bol, hematurija, akutno zatajenje bubrega, povećana učestalost mokrenja
<i>Rijetko:</i>	Kronično zatajenje bubrega
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
<i>Manje često:</i>	Ginekomastija, erektilna disfunkcija, menoragija, nepravilne mjesečnice, poremećaj seksualne funkcije, bol u bradavicama, povećanje dojki, edem skrotuma
<i>Rijetko:</i>	Hemoragična cista žutog tijela/hemoragična cista jajnika
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
<i>Vrlo često:</i>	Retencija tekućine i edem, umor
<i>Često:</i>	Slabost, vrućica, anasarka, zimica, tresavica
<i>Manje često:</i>	Bol u prsima, malaksalost
Pretrage	
<i>Vrlo često:</i>	Povećana tjelesna težina
<i>Često:</i>	Smanjena tjelesna težina
<i>Manje često:</i>	Povišen kreatinin u krvi, povišena kreatin-fosfokinaza u krvi, povišena laktat-dehidrogenaza u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi

- * Ove su vrste nuspojava prijavljene uglavnom nakon stavljanja imatiniba na tržište. To uključuje spontanu prijavu slučajeva kao i prijavu ozbiljnih nuspojava u trenutno provedenim ispitivanjima, proširenim pristupnim programima za bolesnike, kliničkim farmakološkim ispitivanjima i eksplorativnim ispitivanjima u neodobrenim indikacijama. S obzirom da se ove reakcije prijavljuju iz populacije neodređene veličine, nije uvijek moguće pouzdano odrediti njihovu učestalost ili ustanoviti uzročnu povezanost s izloženosti imatinibu.
- 1 Upala pluća je najčešće zabilježena u bolesnika s transformiranim KML-om i u bolesnika s GIST-om.
 - 2 Glavobolja je bila najčešća u bolesnika s GIST-om.
 - 3 Na temelju procjene bolesnik-godina, srčani događaji uključujući kongestivno zatajenje srca su bili češće uočeni u bolesnika s transformiranim KML-om, nego u bolesnika s kroničnim KML-om.
 - 4 Crvenilo uz osjećaj vrućine je bilo najčešće u bolesnika s GIST-om, a krvarenje (hematomi, hemoragija) je bilo najčešće u bolesnika s GIST-om i s transformiranim KML-om (KML-ubrzan faza i KML-blastična kriza).
 - 5 Pleuralni izljev je češće zabilježen u bolesnika s GIST-om i u bolesnika s transformiranim KML-om (KML-ubrzan faza i KML-blastična kriza), nego u bolesnika s kroničnim KML-om.
 - 6+7 Bol u trbuhu i gastrointestinalno krvarenje su najčešće uočeni u bolesnika s GIST-om.
 - 8 Zabilježeno je nekoliko smrtnih slučajeva zbog zatajenja jetre i nekroze jetre.
 - 9 Mišićno-koštana bol i srodni događaji su češće uočeni u bolesnika s KML-om, nego u bolesnika s GIST-om.
 - 10 Smrtni slučajevi su prijavljeni u bolesnika s uznapređovalom bolesti, teškim infekcijama, teškom neutropenijom i ostalim ozbiljnim popratnim stanjima.
 - 11 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).
 - 12 Nakon stavljanja lijeka u promet primijećena je mišićno-koštana bol koja se javlja tijekom liječenja imatinibom, kao i nakon prekida liječenja.

Abnormalne vrijednosti laboratorijskih testova

Hematologija

Kod KML-a, citopenije su, osobito neutropenija i trombocitopenija, bile stalni nalaz u svim ispitivanjima, s naznakom da je učestalost veća uz visoke doze ≥ 750 mg (ispitivanje faze I). Međutim, pojava citopenija također je jasno ovisila o fazi 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 veća u blastičnoj krizi i ubrzanj fazi (59-64% i 44-63% za neutropeniju odnosno trombocitopeniju) u usporedbi s novodijagnosticiranim bolesnicima u kroničnoj fazi KML-a (16,7% neutropenija i 8,9% trombocitopenija). U novodijagnosticiranoj kroničnoj fazi KML-a, neutropenija 4. stupnja (ABN $< 0,5 \times 10^9/l$) i trombocitopenija (broj trombocita $< 10 \times 10^9/l$) zapažene su u 3,6% odnosno $< 1\%$ bolesnika. Medijan 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 smanjenjem doze ili prekidanjem liječenja imatinibom, no u rijetkim slučajevima mogu dovesti i do trajnog ukidanja liječenja. U pedijatrijskih KML bolesnika najčešće uočene toksičnosti bile su citopenije 3. ili 4. stupnja uključujući neutropeniju, trombocitopeniju i anemiju. One su se općenito javljale unutar prvih nekoliko mjeseci terapije.

U ispitivanju s bolesnicima s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om, anemije 3. i 4. stupnja zabilježene su u 5,4% odnosno 0,7% bolesnika i mogle su biti povezane s gastrointestinalnim ili intra-tumorskim krvarenjem barem u nekih od tih bolesnika. Neutropenija 3. i 4. stupnja zapažena je u 7,5% odnosno u 2,7% bolesnika, a trombocitopenija 3. stupnja u 0,7% bolesnika. Trombocitopenija 4. stupnja nije nastupila niti u jednog bolesnika. Do smanjenja broja leukocita i broja neutrofila uglavnom je došlo tijekom prvih šest tjedana terapije, a vrijednosti su nakon toga ostale relativno stabilne.

Biokemija

Ozbiljno povišenje vrijednosti transaminaza ($< 5\%$) ili bilirubina ($< 1\%$) uočeno je u bolesnika s KML-om i obično je liječeno smanjenjem doze ili prekidom terapije (medijan trajanja tih epizoda

bio je približno tjedan dana). Liječenje je trajno ukinuto zbog abnormalnih laboratorijskih vrijednosti jetre u manje od 1% bolesnika s KML-om. U bolesnika s GIST-om (studija B2222), zapaženo je 6,8% ALT (alanin-aminotransferaza) povišenja 3. ili 4. stupnja, kao i 4,8% AST (aspartat-aminotransferaza) povišenja 3. ili 4. stupnja. Povišenje bilirubina bilo je ispod 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.

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 djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Iskustvo s dozama većim od preporučene terapijske doze je ograničeno. Izolirani slučajevi predoziranja imatinibom prijavljeni su spontano i zabilježeni u literaturi. U slučaju predoziranja bolesnika treba promatrati i poduzeti odgovarajuće simptomatsko liječenje. Općenito, zabilježeni ishod u ovim slučajevima je bio „poboljšanje“ ili „oporavak“. Zabilježeni su sljedeći događaji s različitim rasponima doza:

Populacija odraslih osoba

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

1800 do 3200 mg (najviše 3200 mg na dan tijekom 6 dana): slabost, mialgija, povišenje vrijednosti kreatin fosfokinaze, povišenje vrijednosti bilirubina, bol u trbuhu.

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

8 do 10 g (jednokratna doza): zabilježeni su povraćanje i gastrointestinalni bolovi.

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 suportivno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: inhibitor protein-tirozin kinaze, ATK oznaka: L01EA01

Mehanizam djelovanja

Imatinib je mala molekula, inhibitor protein-tirozin kinaze, koja potentno inhibira aktivnost Bcr-Abl tirozin kinaze (TK), kao i nekoliko TK receptora: Kit, receptor za faktor matičnih stanica (SCF, engl. stem cell factor) kodiran c-Kit protoonkogenom, receptore za diskoidinsku domenu (DDR1 i DDR2, engl. discoidin domain receptors), receptor za faktor stimulacije kolonija (CSF-1R, engl. colony stimulating factor receptor) te alfa i beta receptore za faktor rasta koji potječe od trombocita (PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Imatinib može također inhibirati i stanične događaje posredovane aktivacijom tih receptorskih kinaza.

Farmakodinamički učinci

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

In vivo, supstancija pokazuje antitumorsko djelovanje kao samostalni agens u 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, za faktor matičnih stanica (SCF, od eng. *stem cell factor*), c-Kit, te inhibira stanične događaje posredovane PDGF-om i SCF-om. *In vitro*, imatinib inhibira proliferaciju i inducira apoptozu u stanicama gastrointestinalnog stromalnog tumora (GIST) koje ispoljavaju aktivaciju *kit* mutacije. U patogenezu MDS/MPD-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 za različite partnerske proteine ili konstitutivno stvaranje PDGF-a. Imatinib inhibira signaliziranje i proliferaciju stanica izazvanu nepravilno reguliranom aktivnošću PDGFRa i Abl kinaze.

Klinička ispitivanja kod kronične mijeloične leukemije

Učinkovitost imatiniba temelji se na općim hematološkim i citogenetskim stopama odgovora i preživljenju bez progresije. Osim u nedavno dijagnosticiranoj kroničnoj fazi KML-a, ne postoje kontrolirana ispitivanja koja pokazuju kliničku korist, kao što je poboljšanje simptoma povezanih s bolešću ili povećano preživljenje.

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 ≥ 60 godina i 10-12% bolesnika u dobi ≥ 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/m²/dan supkutano u kombinaciji sa supkutanim Ara-C u dozi od 20 mg/m²/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 ≥ 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 imatinibom iznosila je 406 ± 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 ubrzanе 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)

(Najbolje stope odgovora)	Imatinib n=553	IFN+Ara-C n=553
Hematološki odgovor		
CHR stopa n (%) [95% CI]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
Citogenetski odgovor		
Veliki odgovor n (%) [95% CI]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3%)* [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 egzaktni test		
** postotci molekularnog odgovora se temelje na dostupnim uzorcima		
Kriteriji hematološkog odgovora (svi se odgovori moraju potvrditi nakon ≥4 tjedna): WBC <10 x 10 ⁹ /l, trombociti <450 x 10 ⁹ /l, mijelociti+metamijelociti <5% u krvi, nema blasta i promijelocita u krvi, bazofili < 20%, nema ekstramedularne zahvaćenosti		
Kriteriji citogenetskog odgovora: potpun (0% Ph+ metafaza), djelomičan (1-35%), manji (36-65%) ili minimalan (66-95%). Veliki odgovor (0-35%) je kombinacija potpunih i djelomičnih odgovora.		
Kriteriji velikog molekularnog odgovora: u perifernoj krvi, sniženje ≥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 imatinibom 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 imatiniba 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 imatinibom 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 imatiniba nad INF+Ara-C-om u ukupnom preživljenju ($p<0,001$); unutar 42 mjeseca, umrlo je 47 (8,5%) bolesnika na imatinibu 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 imatinibu. 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 ubranoj 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 je 95 (37%) prethodno primilo kemoterapiju zbog liječenja bilo ubrzane faze, bilo blastične krize („prethodno liječeni bolesnici“), a 165 (63%) ispitanika nije („neliječeni bolesnici“). Kod prvih 37 bolesnika liječenje je započelo s dozom od 400 mg, protokol je naknadno promijenjen tako da je dozvoljavao veće doziranje, pa je ostalih 223 bolesnika započelo s dozom od 600 mg.

Primarna varijabla djelotvornosti bila je stopa hematološkog odgovora, koja je zabilježena ili kao potpuni hematološki odgovor, bez dokaza leukemije ili kao vraćanje na 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 s dozom od 600 mg (33%) u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni s 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: U ispitivanjima faze I uključen je ograničeni broj bolesnika (n=10). Stopa hematološkog odgovora bila je 70% uz trajanje od 2 do 3 mjeseca.

Tablica 3 Odgovor u ispitivanjima 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 _{95%})		
Hematološki odgovor ¹	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 ²	65% (61,2-69,5)	28% (22,0-33,9)	15% (11.2-20.4)
Potpuni (Potvrđeni ³) [95% CI]	53% (43%)[38,6-47,2]	20% (16%)[11,3-21,0]	7% (2%)[0.6-4.4]
Djelomični	12%	7%	8%

¹ **Kriteriji hematološkog odgovora (svi se odgovori moraju potvrditi nakon ≥4 tjedna):**

CHR: Studija 0110 [WBC <10 x 10⁹/l, trombociti <450 x 10⁹/l, mijelociti+metamijelociti <5% u krvi, u krvi nema blasta i promijelocita, bazofili <20%, nema ekstramedularne zahvaćenosti], a u studijama 0102 i 0109 [ABN ≥ 1,5 x 10⁹/l, trombociti ≥ 100 x 10⁹/l, bez blasta u krvi, blasti u KS < 5% i bez ekstramedularne bolesti].

NEL Isti kriteriji kao za CHR, ali je ABN ≥ 1 x 10⁹/l i trombociti ≥ 20 x 10⁹/l

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

² **Kriteriji citogenetskog odgovora:**

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

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

Pedijatrijski bolesnici: U ispitivanje faze I s povećanjem doze, uključeno je ukupno 26 pedijatrijskih bolesnika u dobi <18 godina, bilo s kroničnom fazom KML-a (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, tako da ih je 46% ranije primilo transplantaciju koštane srži, a 73% kemoterapiju s više lijekova. Bolesnici su liječeni dozama imatiniba od 260 mg/m²/dan (n=5), 340 mg/m²/dan (n=9), 440 mg/m²/dan (n=7), te 570 mg/m²/dan (n=5). Od 9 bolesnika s kroničnom fazom KML-a i raspoloživim citogenetskim podacima, 4 (44%) je postiglo potpuni, odnosno 3 (33%) djelomični citogenetski odgovor, za stopu MCyR-a od 77%.

Ukupno 51 pedijatrijski bolesnik s novodijagnosticiranim i neliječenim KML-om u kroničnoj fazi je uključen u otvoreno, multicentrično, ispitivanje faze II s jednim krakom. Bolesnici su liječeni s imatinibom od 340 mg/m²/dan, bez prekida u odsutnosti toksičnosti vezane uz dozu. Liječenje imatinibom izazvalo je brzi odgovor u novodijagnosticiranih pedijatrijskih KML bolesnika s PHOom od 78% nakon 8 tjedana terapije. Visoka stopa PHO-a 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 veliki citogenetski odgovor (MCyR) u 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 s referentnim medicinskim proizvodima koji sadrže 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 ispitivanju (ADE10) imatiniba u odnosu na kemoterapiju u 55 novodijagnosticiranih bolesnika u dobi od 55 i više godina, imatinib korišten samostalno izazvao je značajno višu stopu potpunog hematološkog odgovora nego kemoterapija (96,3% u odnosu na 50%; p=0,0001). Kada je liječenje imatinibom primijenjeno u bolesnika 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, preživljenju bez bolesti ili ukupnom preživljenju, premda su bolesnici s potpunim molekularnim odgovorom i s minimalnom rezidualnom bolešću imali bolji ishod u smislu dužine remisije (p=0,01) i preživljenja bez bolesti (p=0,02).

Rezultati uočeni u populaciji od 211 novodijagnosticiranih bolesnika s Ph+ ALL-om u četiri nekontrolirana klinička ispitivanja (AAU02, ADE04, AJP01 i AUS01) su u skladu s rezultatima opisanim gore. Imatinib u kombinaciji s induksijskom kemoterapijom (vidjeti Tablicu 4) rezultira postizanjem stope potpunog hematološkog odgovora od 93% (147 od 158 procijenjenih bolesnika) i stope velikog citogenetskog odgovora od 90% (19 od 21 procijenjenih bolesnika). Potpuni molekularni odgovor postignut je u 48% (49 od 102 procijenjena bolesnika). Preživljenje bez bolesti (DFS) i ukupno preživljenje (OS) stalno su premašivali 1 godinu te su bili superiorni povijesnoj kontroli (DFS p<0,001; OS p<0,0001) u dva ispitivanja (AJP01 i AUS01).

Tablica 4 Režim kemoterapije primijenjen u kombinaciji s imatinibom

Ispitivanje ADE10	
Predfaza	DEX 10 mg/m ² peroralno, dani 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dani 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekalno, dan 1
Indukcija remisije	DEX 10 mg/m ² peroralno, dani 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dani 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0.5 h), dani 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) dani 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., dani 22-25, 29-32
Konsolidacijska terapija I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), dani 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² peroralno, dani 1-20
Konsolidacijska terapija II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dani 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), dani 1-5
Ispitivanje AAU02	
Indukcijska terapija (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., dani 1-3, 15-16; VCR 2 mg ukupna doza i.v., dani 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dani 1, 8; Prednison 60 mg/m ² peroralno, dani 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² peroralno, dani 1-28; MTX 15 mg intratekalno, dani 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekalno, dani 1, 8, 15, 22; Methylprednisolon 40 mg intratekalno, dani 1, 8, 15, 22
Konsolidacija (<i>de novo</i> Ph+ALL)	Ara-C 1,000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h), dani 1-4; Mitoksantron 10 mg/m ² i.v. dani 3-5; MTX 15 mg intratekalno, day 1; Metilprednisolon 40 mg intratekalno, dan 1
Ispitivanje ADE04	
Predfaza	DEX 10 mg/m ² peroralno, dani 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dani 3-5; MTX 15 mg intratekalno, dan 1
Indukcijska terapija I	DEX 10 mg/m ² peroralno, dani 1-5; VCR 2 mg i.v., dani 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m ² i.v., dani 6-7, 13-14
Indukcijska terapija II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), dani 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dani 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² peroralno, dani 26-46
Konsolidacijska terapija	DEX 10 mg/m ² peroralno, dani 1-5; Vindesine 3 mg/m ² i.v., dan 1; MTX 1.5 g/m ² i.v. (24 h), dan 1; Etoposide 250 mg/m ² i.v. (1 h) dani 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 h), dan 5
Ispitivanje AJP01	
Indukcijska terapija	CP 1.2 g/m ² i.v. (3 h), dan 1; Daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 h), dani 1-3; Vincristine 1.3 mg/m ² i.v., dani 1, 8, 15, 21; Prednisolon 60 mg/m ² /dan peroralno
Konsolidacijska terapija	Izmjenični tijek kemoterapije: visoka doza kemoterapije s MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), dan 1, i Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 h), dani 2-3, kroz 4 ciklusa
Održavanje	VCR 1.3 g/m ² i.v., dan 1; Prednisolon 60 mg/m ² peroralno, dani 1-5

Ispitivanje AUS01	
Indukcijsko-konsolidacijska terapija	Hiper-CVAD regimen: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, q 12 h), dani 1-3; Vinkristin 2 mg i.v., dani 4, 11; Doksorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 h), dan 4; DEX 40 mg/dan na dane 1-4 and 11-14, izmjenjivano s MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), dan 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, q 12 h), dani 2-3 (ukupno 8 ciklusa)
Održavanje	VCR 2 mg i.v. ; mjesečno tijekom 13 mjeseci; Prednisolon 200 mg peroralno, 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-om bilo je uključeno u otvoreno, multicentrično, sekvencijsko kohortno, nerandomizirano ispitivanje faze III u kojem su primali imatinib (340 mg/m²/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 ² /dan, IV): dani 1-5 Ifosfamid (1.8 g/m ² /dan, IV): dani 1-5 MESNA (360 mg/m ² /doza svaka 3h, x 8 doza/dan, IV): dani 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): dani 6-15 ili do porasta ABN >1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti IT Metotreksat (prilagođeno dobi): SAMO 1 dan Trostruka IT terapija (prilagođena dobi): dan 8, 15
Konsolidacijska terapija 2 (3 tjedna)	Metotreksat (5 g/m ² kroz 24 sata, IV): dan 1 Leucovorin (75 mg/m ² u 36.satu, IV; 15 mg/m ² IV or PO svakih 6h x 6 doza)iii: dani 2 i 3 Trostruka IT terapija (prilagođena dobi): dan 1 ARA-C (3 g/m ² /doza svakih 12 h x 4, IV): dani 2 i 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): dani 4-13 ili do porasta ABN > 1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti
Reindukcijska terapija 1 (3 tjedan)	VCR (1.5 mg/m ² /dan, IV): dani 1, 8 i 15 DAUN (45 mg/m ² /dan bolus, IV): dani 1 i 2 CPM (250 mg/m ² /doza svakih 12h x 4 doze, IV): dani 3 i 4 PEG-ASP (2500 IU/m ² , IM): dan 4 G-CSF (5 µg /kg, SC): dani 5-14 ili do porasta ABN > 1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti Trostruka IT terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 15 DEX (6 mg/m ² /dan, PO): dani 1-7 i 15-21
Intenzifikacijska terapija	Metotreksat (5 g/m ² kroz 24 sata, IV): dani 1 i 15 Leucovorin (75 mg/m ² u 36.satu, IV; 15 mg/m ² IV ili PO svakih 6h x 6

1 (9 tjedana)	doza)iii: dani 2, 3, 16 i 17 Trostruka IT terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 22 VP-16 (100 mg/m ² /dan, IV): dani 22-26 CPM (300 mg/m ² /dan, IV): dani 22-26 MESNA (150 mg/m ² /dan, IV): dani 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dani 27-36 ili do porasta ABN > 1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti ARA-C (3 g/m ² , svakih 12h, IV): dani 43, 44 L-ASP (6000 IU/m ² , IM): dan 44
Reindukcijska terapija 2 (3 tjedna)	VCR (1.5 mg/m ² /dan, IV): dani 1, 8 i 15 DAUN (45 mg/m ² /dan bolus, IV): dani 1 i 2 CPM (250 mg/m ² /doza svakih 12h x 4 doza, iv): Dani 3 i 4 PEG-ASP (2500 IU/m ² , IM): dan 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): dani 5-14 ili do porasta ABN > 1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti Trostruka IT terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 15 DEX (6 mg/m ² /dan, PO): dani 1-7 i 15-21
Intenzifikacijska terapija 2 (9 tjedana)	Metotreksat (5 g/m ² kroz 24 sata, IV): dani 1 i 15 Leucovorin (75 mg/m ² u 36.satu, IV; 15 mg/m ² IV ili PO svakih 6h x 6 doza)iii: dani 2, 3, 16, i 17 Trostruka IT terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 22 VP-16 (100 mg/m ² /dan, IV): dani 22-26 CPM (300 mg/m ² /dan, IV): dani 22-26 MESNA (150 mg/m ² /dan, IV): dani 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): dani 27-36 ili do porasta ABN > 1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti ARA-C (3 g/m ² , svakih 12h, IV): dani 43, 44 L-ASP (6000 IU/m ² , IM): dan 44
Održavanje (8-tjedni ciklusi) Ciklusi 1–4	MTX (5 g/m ² kroz 24 sata, IV): dan 1 Leucovorin (75 mg/m ² u 36.satu, IV; 15 mg/m ² IV ili PO svakih 6h x 6 doza)iii: dani 2 i 3 Trostruka IT terapija (prilagođena dobi): dani 1, 29 VCR (1.5 mg/m ² , IV): dani 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dan PO): dani 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dan, PO): dani 8-28 Metotreksat (20 mg/m ² /tjedan, PO): dani 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , IV): dani 29-33 CPM (300 mg/m ² , IV): dani 29-33 MESNA IV dani 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): 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 ² /dan, IV): dani 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dan, PO): dani 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dan, PO): dani 11-56 (uskratiti 6-MP tijekom 6-10 dana kranijalne iradijacije koja započinje na dan 1 ciklusa 5. Započeti 6-MP 1. dana nakon završetka kranijalne iradijacije.) Metotreksat (20 mg/m ² /tjedan, PO): dani 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Održavanje (8-tjedni ciklusi) Ciklusi 6-12	VCR (1.5 mg/m ² /dan, IV): dani 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dan, PO): dani 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dan, PO): dani 1-56 Metotreksat (20 mg/m ² /tjedan, PO): dani 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = faktor stimulacije rasta granulocita, VP-16 = etopozid, MTX = metotreksat, IV = intravenski, SC = subkutano, IT = intratekalno, PO = peroralno, IM = 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= 2-natrijev 2-merkaptetan 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 ili refraktorni Ph+ ALL: Kada je imatinib samostalno korišten u bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim Ph+ ALL-om, rezultirao je s odgovorom u 53 od 411 procijenjenih bolesnika, sa stopom hematološkog odgovora od 30% (9% potpuni) i stopom većeg 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 ili refraktornim Ph+ ALL-om kretao se od 2,6 do 3,1 mjesec, a medijan ukupnog preživljenja kod 401 procijenjenog bolesnika kretao 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/MPD-a

Iskustvo s imatinibom u ovoj indikaciji je vrlo ograničeno te se temelji na razinama hematološkog i citogenetskog odgovora. Ne postoje kontrolirana ispitivanja koja pokazuju kliničku korist ili povećano preživljenje. Provedeno je jedno otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze II (studija B2225) u kojem je ispitana primjena imatiniba u različitim populacijama bolesnika s po život opasnim bolestima povezanim s Abl, Kit ili PDGFR protein tirozin kinazama. Ovo je ispitivanje uključivalo 7 bolesnika s MDS/MPD-om koji su liječeni imatinibom 400 mg na dan. Tri bolesnika imala su potpuni hematološki odgovor (PHO), a jedan bolesnik je imao djelomičan hematološki odgovor (DHO). U vrijeme početne analize, kod tri od četiri bolesnika s utvrđenom PDGFR preraspodjelom gena razvio se hematološki odgovor (2 PHO i 1 DHO). Dob 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-β preraspodjelom, a koji su liječeni imatinibom. 23 bolesnika uključena u ovaj registar primala su imatinib s medijanom dnevne doze od 264 mg (raspon: 100 mg 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, PHO je zabilježen u 20/23 (87%) bolesnika, CCyR u 9/23 (39,1%) bolesnika odnosno MR u 11/23 (47,8%) bolesnika. Kad se stopa odgovora računa u bolesnika s barem jednom valjanom procjenom, stopa odgovora za PHO, CCyR i MR bila je 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) odnosno 11/17 (64,7%).

Osim toga, dodatnih 24 bolesnika s MDS/MPD-om je zabilježeno u 13 publikacija. 21 bolesnik je liječen imatinibom 400 mg na dan, dok su preostala 3 bolesnika primala manje doze. U jedanaest bolesnika otkrivene su preraspodjele PDGFR gena, od kojih je 9 postiglo PHO, a 1 DHO. Dob 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). U istoj publikaciji objavljeni su i podaci dugotrajnog praćenja 12 bolesnika s MDS/MPD-om s preraspodjelom PDGFR gena (5 bolesnika iz studije B2225). Ti su bolesnici primali imatinib kroz medijan od 47 mjeseci (raspon od 24 dana – 60 mjeseci). U 6 od tih bolesnika praćenje sada premašuje 4 godine. Jedanaest bolesnika postiglo je brzi PHO; deset je imalo potpun nestanak citogenetskih abnormalnosti te smanjenje ili nestanak fuzijskih transkripcija mjereno RT-PCR-om. Hematološki i

citogenetski odgovori su se održali za medijan od 49 mjeseci (raspon 19-60), odnosno 47 mjeseci (raspon 16-59). Ukupno preživljenje iznosi 65 mjeseci od dijagnoze (raspon 25-234). Primjena imatiniba bez genetske translokacije obično ne rezultira poboljšanjem.

Nema kontroliranih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s MDS/MPD-om. U 4 publikacije zabilježeno je 5 bolesnika s MDS/MPD-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/m² 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) u kojem je ispitana primjena imatiniba u različitim populacijama bolesnika s po život opasnim bolestima povezanim 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 na dan. 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 na dan. Citogenetske abnormalnosti su procijenjene u 117 bolesnika od ukupne populacije njih 176. U 61 od tih 117 bolesnika identificirana je FIP1L1-PDGFR α fuzijska kinaza. Dodatna četiri HES bolesnika su otkrivena kao FIP1L1-PDGFR α -pozitivni u druga 3 objavljenja slučaja. Svih 65 bolesnika s pozitivnom FIP1L1-PDGFR α fuzijskom kinazom postiglo je PHO 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 postiglo potpunu molekularnu remisiju s medijanom praćenja od 28 mjeseci (raspon 13-67 mjeseci). Dob 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/prsnom košu/sredoprstu, mišićno-koštano/vezivnom tkivu/krvožilnom i probavnom organskom sustavu.

Nema kontroliranih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s HES/KEL-om. U 3 publikacije zabilježena su 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/m² 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 na dan primali bilo 400 mg bilo 600 mg peroralno 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 u Tablici 6.

Tablica 6 Najbolji tumorski odgovor u ispitivanju STIB2222 (GIST)

Najbolji odgovor	Sve doze (n=147)
	400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Potpuni odgovor	1 (0,7)
Djelomični odgovor	98 (66,7)
Stabilna bolest	23 (15,6)
Progresija bolesti	18 (12,2)
Neprocijenjeno	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 preživljenja nije dosegnut. Kaplan-Meierova procjena za preživljenje 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 od 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 na dan, u bolesnika kod kojih je došlo do progresije pri nižim dozama od 400 mg ili 600 mg na dan, ne utječe na sigurnosni profil imatiniba.

Klinička ispitivanja kod adjuvantnog liječenja GIST-a

U sklopu adjuvantnog liječenja, imatinib je ispitivan u multicentričnom, dvostrukoslijepom, dugotrajnom placebo kontroliranom 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 ≥ 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 preživljenje bez recidiva bolesti, definirano kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma recidiva ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Imatinib je značajno produljio preživljenje 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 preživljenje 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 preživljenje.

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

Kriterij rizika	Razina rizika	% bolesnika	Broj događaja/ broj bolesnika	Ukupni omjer rizika (95% CI)*	Stope preživljenja bez recidiva bolesti (%)	
					12 mjeseci	24 mjeseci
			Imatinib vs. placebo		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 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 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 bio je preživljenje 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 preživljenje 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 preživljenje (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 dodatnih recidiva; međutim utjecaj tih nalaza na ukupno preživljenje ostaje nepoznat.

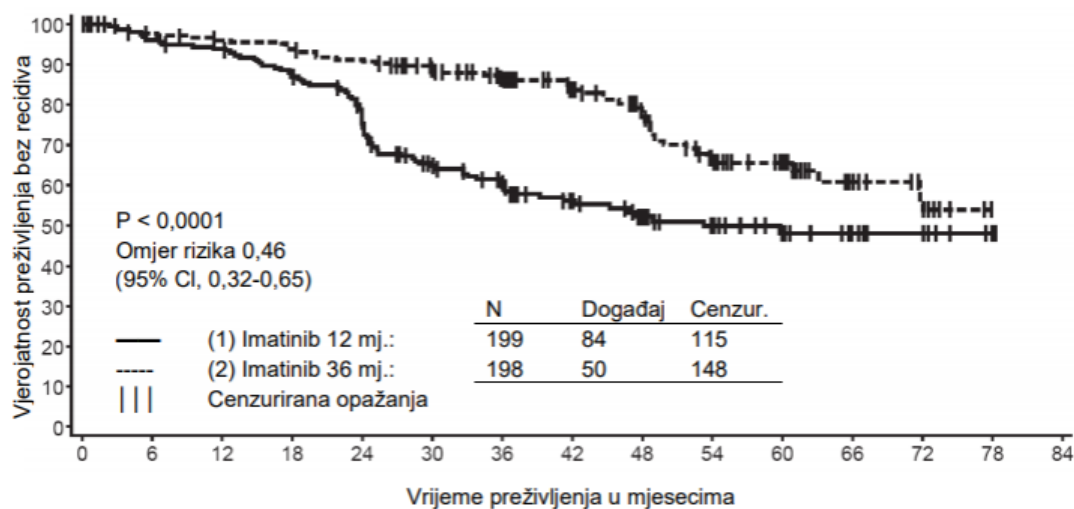
U kraku s 12-mjesečnim liječenjem umrlo je ukupno 25 bolesnika, a u kraku s 36-mjesečnim liječenjem 12.

U ITT analizi, koja uključuje cijelu populaciju ispitivanja, 36-mjesečno liječenje imatinibom bilo je superiornije od 12-mjesečnog liječenja. U planiranoj analizi podskupine prema vrsti mutacije je omjer rizika za preživljenje 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 ispitivanje)

Preživljenje bez recidiva bolesti	Krak s 12-mjesečnim liječenjem % CI	Krak s 36-mjesečnim liječenjem % CI
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)
Preživljenje		
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)

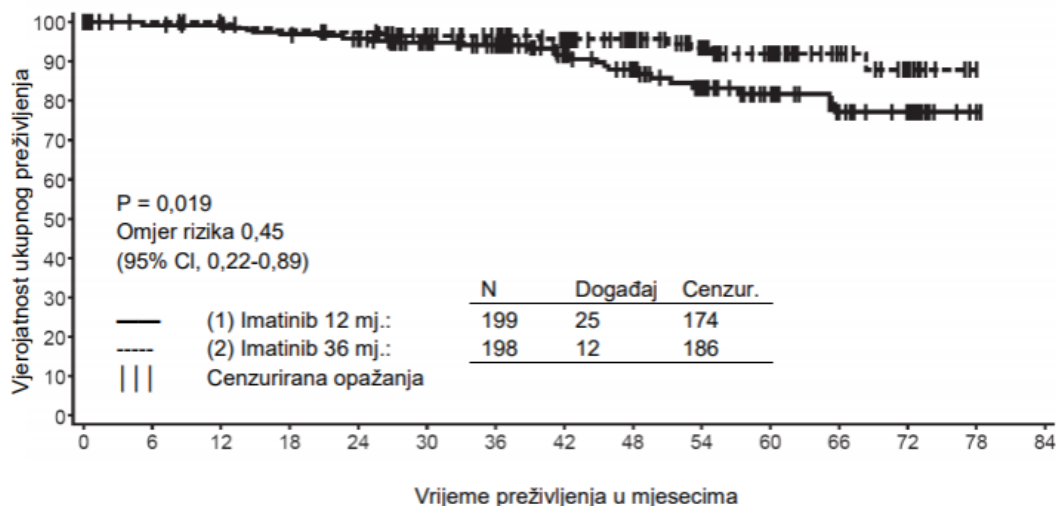
Slika 1 Kaplan-Meierova procjena preživljenja bez recidiva bolesti kao primarnog ishoda (ITT populacija)



Broj 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 preživljenja (ITT populacija)



Broj 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 (sa 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 (ispitivanje B2225) koje je uključivalo 12 bolesnika s DFSP-om liječenih imatinibom 800 mg na dan. 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 ispitivanju 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 dobi 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 na dan. Pet (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/m² na dan. Svi su bolesnici postigli djelomičan i/ili potpun odgovor.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika imatiniba

Farmakokinetika imatiniba ocijenjena je na rasponu doziranja od 25 do 1000 mg.

Farmakokinetički profili u plazmi analizirani su na dan 1 te ili na dan 7 ili na dan 28, u trenutku u

kojem su koncentracije u plazmi već 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 se primijenio uz obrok bogat mastima, brzina apsorpcije imatiniba se minimalno smanjila (11% smanjenje vrijednosti C_{max} i produženje t_{max} 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 α -kiselu glikoprotein, uz slabo vezanje na lipoproteine.

Biotransformacija

Glavni metabolit u cirkulaciji u ljudi je N-demetilirani piperazinski derivat, koji je po *in vitro* potentnosti sličan roditeljskoj tvari. Utvrđeno je da AUC za taj metabolit u plazmi iznosi samo 16% AUC-a imatiniba. Vezanje N-demetiliranog metabolita na bjelanjčevine plazme je slično onom roditeljske tvari.

Imatinib i N-demetil metabolit zajedno su bili odgovorni za oko 65% cirkulirajuće radioaktivnosti ($AUC_{(0-48h)}$). 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 istodobnu primjenu (acetaminofen, aciklovir, alopurinol, amfotericin, citarabin, eritromicin, flukonazol, hidroksiureja, norfloksacin, penicilin V) samo su eritromicin (IC_{50} 50 μ M) i flukonazol (IC_{50} 118 μ M) pokazali da inhibiraju metabolizam imatiniba što bi moglo biti klinički značajno.

In vitro se pokazalo se da je imatinib kompetitivni inhibitor supstrata markera za CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4/5. K_i vrijednosti u humanim jetrenim mikrosomima bile su 27, 7,5, odnosno 7,9 μ mol/l. Maksimalne koncentracije imatiniba u plazmi bolesnika iznose 2-4 μ mol/l pa je prema tome moguća inhibicija metabolizma istodobno 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 ($K_i = 34,7 \mu$ M). Ta K_i vrijednost je daleko viša nego što su očekivane razine imatiniba u plazmi bolesnika, pa se prema tome ne očekuje nikakva interakcija nakon istodobne primjene bilo 5-fluorouracila bilo paklitaksela i imatiniba.

Eliminacija

Na temelju izlučivanja spoja(eva) nakon oralne, ^{14}C -označene doze imatiniba, oko 81% doze izlučilo se u roku od 7 dana u stolici (68% doze) i mokraći (13% doze). Na nepromijenjeni imatinib otpadalo je 25% doze (5% mokraća, 20% stolica), dok su ostalo bili metaboliti.

Farmakokinetika u plazmi

Nakon peroralne primjene u zdravih dobrovoljaca, $t_{1/2}$ bilo je oko 18 h, što navodi na zaključak da je primjereno doziranje jedanput na dan. Povećanje srednje AUC vrijednosti uz povećanje doze bilo je linearno i proporcionalno prema dozi u rasponu od 25-1000 mg imatiniba nakon peroralne 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 jedanput na dan.

Farmakokinetika u bolesnika s GIST-om

U bolesnika s GIST-om izloženost u stanju dinamičke ravnoteže bila je 1,5 puta veća od one koja je zapažena u bolesnika s KML-om uz isto doziranje (400 mg na dan). Na temelju preliminarnе analize populacijske farmakokinetike u bolesnika s GIST-om, utvrđeno je da tri varijable (albumin, WBC i bilirubin) imaju statistički značajan odnos s farmakokinetikom imatiniba. Smanjene vrijednosti albumina uzrokovale su smanjeni klirens (CL/f); a više WBC razine su dovele do smanjenja CL/f vrijednosti. No, te veze nisu dovoljno izražene da bi opravdale prilagodavanje doze. U toj bi populaciji bolesnika prisutnost metastaza u jetri mogla potencijalno dovesti do jetrene insuficijencije i smanjenog metabolizma.

Farmakokinetika populacije

Na temelju analize farmakokinetike populacije u bolesnika s KML-om, učinak dobi na volumen raspodjele bio je malen (povećanje od 12% u bolesnika u dobi od >65 godina). Smatra se da ta promjena nije klinički značajna. Učinak tjelesne težine na klirens imatiniba takav je 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. Za ove se promjene smatra da nisu dovoljne da bi opravdale prilagodavanje 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. Primjena u djece u dozi od 260 odnosno 340 mg/m²/dan postigla je istu izloženost, kao i doze od 400 mg i 600 mg u odraslih bolesnika. Usporedba AUC(0-24) na dan 8 i dan 1 na nivou doze od 340 mg/m²/dan otkrila je 1,7 puta veću akumulaciju lijeka nakon ponovljenog doziranja jednom na dan.

Na temelju zbirne farmakokinetičke analize populacije u pedijatrijskih bolesnika s hematološkim poremećajima (KML, Ph+ALL ili drugi hematološki poremećaji koji se liječe imatinibom), klirens imatiniba povećava se s rastom tjelesne površine (BSA, eng. body surface area). 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/m² jedanput na dan (najviše 400 mg jedanput na dan) ili 340 mg/m² 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 je otprilike 1,5- do 2 puta veće, a odgovara 1,5 puta većem povećanju α -kiselog glikoproteina u plazmi, za koji se imatinib snažno veže. Klirens slobodnog lijeka za imatinib je vjerojatno sličan između bolesnika s oštećenjem bubrega i onih s normalnom funkcijom bubrega, budući da izlučivanje bubregom predstavlja samo manji metabolički put eliminacije za imatinib (vidjeti dijelove 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 dijelove 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 ciljani organ u štakora i pasa. U obje su vrste zapažena blaga do umjerena povećanja razine transaminaza, te mala smanjenja 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 vodova.

Bubrežna toksičnost je uočena u majmuna koji su liječeni 2 tjedna, uz fokalnu mineralizaciju i dilataciju bubrežnih kanalića i tubularnu nefrozu. Povišene koncentracije ureje u krvi i kreatinina zapažene su u nekoliko od tih životinja. U ispitivanju kod štakora koje je trajalo 13 tjedana zapažena je hiperplazija prijelaznog epitela u bubrežnoj papili te u mokraćnom mjehuru uz doze ≥ 6 mg/kg, bez promjena parametara za serum ili mokraću. Povećana stopa oportunističkih infekcija zapažena je kod kroničnog liječenja imatinibom.

U 39-tjednom ispitivanju na majmunima, nije utvrđena razina kod koje se ne uočava štetan učinak (NOAEL, eng. no observed adverse effect level) pri najmanjoj dozi od 15 mg/kg, koja iznosi približno jednu trećinu maksimalne doze za ljude od 800 mg temeljeno na veličini površine tijela. Liječenje je u tih životinja rezultiralo pogoršanjem malarijskih infekcija koje se u normalnim okolnostima suprimirane.

Imatinib nije smatran genotoksičnim kada je ispitivan u *in vitro* pokusu na bakterijskim stanicama (Ames test), u *in vitro* pokusu na stanicama sisavaca (limfom miša) te u *in vivo* testu na mikronukleusu štakora. Pozitivni su genotoksični učinci dobiveni za imatinib u *in vitro* testu na stanicama sisavca (jajnik kineskog hrčka) za klastogenost (abercija kromosoma) u prisutnosti metaboličke aktivacije. Dva međuproizvoda proizvodnog procesa, koji su također prisutni u gotovom proizvodu, su u Amesovom testu pozitivna na mutagenezu. Jedan od tih međuproizvoda je također bio pozitivan u pokusu na limfomu miša.

U ispitivanju plodnosti, u 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, temeljeno na veličini površine tijela. To nije zapaženo pri dozama ≤ 20 mg/kg. Blago do umjereno smanjenje spermatogeneze također je zapaženo kod pasa pri oralnoj dozi ≥ 30 mg/kg. Kada su ženke štakora dobivale dozu tijekom 14 dana prije parenja pa sve do 6. gestacijskog dana, 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 ≤ 20 mg/kg.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, uočen je crveni vaginalni iscjedak u skupini koja je peroralno 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 postpartalno između dana 0 i 4. 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 fertilitet, 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 ≥ 100 mg/kg, koje su približno jednake maksimalnoj kliničkoj dozi od 800 mg/dan, temeljeno na veličini površine tijela. Teratogeni su učinci uključivali egzencefaliju ili encefalokelu, odsutnost/smanjenje čeonih i odsutnost tjemelih kostiju. Ti učinci nisu uočeni pri dozama od ≤ 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 najvećoj preporučenoj dozi od 340 mg/m². Dodatno, mortalitet je uočen u juvenilnih životinja (oko faze odbijanja) pri izloženosti koja je iznosila otprilike 2 puta prosječne izloženosti u djece pri najvećoj preporučenoj dozi od 340 mg/m².

U 2-godišnjoj studiji karcinogenosti u štakora primjena imatiniba u dozama od 15, 30 i 60 mg/kg/dan rezultirala je statistički značajnim smanjenjem dužine života mužjaka uz 60 mg/kg/dan i ženki uz ≥ 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 neoplastičkih promjena bili su bubrezi, mokraćni mjehur, uretra, žlijezda prepucija i klitorisa, tanko crijevo, paratireoidne žlijezde, nadbubrežne žlijezde i ne-žljezdanog tkiva želuca.

Papilom/karcinom žlijezde prepucija/klitorisa su zabilježeni 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/m²/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 dijela 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/m²/dan. Razina kod koje se ne uočava učinak (NOEL) iznosila je 30 mg/kg/dan.

Iz ovih nalaza studije karcinogenosti u štakora još nije razjašnjen mehanizam, kao ni važnost za ljude.

Neneoplastičke lezije koje nisu identificirane u prethodnim nekliničkim ispitivanjima javile su se kod kardiovaskularnog sustava, gušterače, endokrinih organa i zuba. Najvažnije promjene uključivale su srčanu hipertrofiju i dilataciju, što je dovelo do znakova srčane insuficijencije 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

krospovidon (tip A)

hipromeloza

magnezijev stearat

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica tablete:

željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, žuti (E172)

makrogol 4000

talk

hipromeloza

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Imatinib Sandoz 100 mg filmom obložene tablete
Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Imatinib Sandoz 400 mg filmom obložene tablete
Čuvati na temperaturi ispod 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Filmom obložene tablete pakirane su u PVC/Al blisterima ili PVC/PE/PVDC/Al blisterima, u kutiji.

Veličine pakiranja:

Imatinib Sandoz 100 mg filmom obložene tablete:
PVC/Al blisteri ili PVC/PE/PVDC/Al blisteri
20, 30, 50, 60, 80, 90 i 120 filmom obloženih tableta

Imatinib Sandoz 400 mg filmom obložene tablete:
PVC/PE/PVDC/Al blisteri
10, 30, 50, 60, 80 i 90 filmom obloženih tableta

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

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

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz d.o.o., Maksimirska 120, Zagreb, Hrvatska

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

Imatinib Sandoz 100 mg filmom obložene tablete: HR-H-570326507
Imatinib Sandoz 400 mg filmom obložene tablete: HR-H-270533119

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 04. prosinca 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 15. listopada 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

5. 12. 2022.