

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Meaxin 100 mg filmom obložene tablete
Meaxin 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Meaxin 100 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg imatiniba u obliku imatinibmesilata.

Meaxin 400 mg filmom obložene tablete
Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg imatiniba u obliku imatinibmesilata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

	100 mg filmom obložene tablete	400 mg filmom obložene tablete
laktoza	114 mg	456 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

100 mg filmom obložene tablete: narančasto smeđe, okrugle (promjera 11 mm), lagano bikonveksne filmom obložene tablete s ukošenim rubovima i s urezom na jednoj strani. Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

400 mg filmom obložene tablete: narančasto smeđe, ovalne (dimenzija 22 mm x 9 mm), bikonveksne filmom obložene tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Meaxin je indiciran za liječenje

- odraslih i pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranom kroničnom mijeloičnom 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 ubrzanju 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 u obliku monoterapije.
- odraslih bolesnika s mijelodisplastičnim/mijeloproliferativnim bolestima (MDS/MPD) povezanim s preraspodjelom gena za receptor za faktor rasta koji potječe od trombocita (PDGFR).
- odraslih bolesnika s uznapredovalim hipereozinofilnim sindromom (HES) i/ili kroničnom eozinofilnom leukemijom (KEL) s preraspodjelom FIP1L1-PDGFR α .

Učinak Meaxina na ishod transplantacije koštane srži nije utvrđen.

Meaxin je indiciran za

- liječenje odraslih bolesnika s Kit (CD 117)-pozitivnim inoperabilnim i/ili metastazirajućim malignim gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST).
- adjuvantno liječenje odraslih bolesnika s visokim rizikom od recidiva bolesti nakon resekcije Kit (CD 117)-pozitivnog GIST-a. Bolesnici s niskim ili vrlo niskim rizikom od recidiva ne bi trebali primati adjuvantnu terapiju.
- liječenje odraslih bolesnika s inoperabilnim dermatofibrosarkomom protuberans (DFSP) i odraslih bolesnika s rekurentnim i/ili metastazirajućim DFSP koji nisu podobni za kirurški zahvat.

Djelotvornost Meaxina u odraslih i pedijatrijskih bolesnika temelji se na ukupnim hematološkim i citogenetskim stopama odgovora te dužini preživljavanja bez napredovanja bolesti u bolesnika s KML-om, na hematološkim i citogenetskim stopama odgovora u bolesnika s Ph+ ALL i MDS/MPD, na hematološkoj stopi odgovora bolesnika s HES/KEL-om, na objektivnoj stopi odgovora u odraslih bolesnika s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om i DFSP-om te na trajanju preživljavanja bez recidiva bolesti kod adjuvantnog liječenja GIST-a. Iskustvo s Meaxinom u bolesnika s MDS/MPD-om povezanim s preraspodjelom gena za PDGFR vrlo je ograničeno (vidjeti dio 5.1.). Osim za novodijagnosticiranu KML u kroničnoj fazi, ne postoje kontrolirana klinička ispitivanja koja bi pokazala kliničku korist ili porast preživljavanja za ove bolesti.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Terapiju treba uvesti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s malignim hematološkim bolestima i malignim sarkomima.

Za doze različite od 400 mg i 800 mg (vidjeti niže navedenu preporuku doziranja), dostupna je tableta od 100 mg.

Za doze od 400 mg i više (vidjeti niže navedenu preporuku doziranja), dostupna je tableta od 400 mg koja se ne može prepoloviti.

Doziranje za KML u odraslih bolesnika

Za odrasle bolesnike u kroničnoj fazi KML preporučena doza Meaxina iznosi 400 mg/dan. Kronična faza KML definirana je tako da moraju biti ispunjeni svi sljedeći kriteriji: < 15% blasta u krvi i koštanoj srži, < 20% bazofila u perifernoj krvi, > 100 x 10⁹/l trombocita.

Za odrasle bolesnike u ubrzanj fazi preporučena doza Meaxina iznosi 600 mg/dan. Ubrzana faza se definira prisutnošću bilo kojeg od sljedećih kriterija: ≥ 15% ali < 30% blasta u krvi ili koštanoj srži, ≥ 30% blasta plus promijelocita u krvi ili koštanoj srži (što daje < 30% blasta), ≥ 20% bazofila u perifernoj krvi, < 100 x 10⁹/l trombocita nevezano uz terapiju.

Za odrasle bolesnike u blastičnoj krizi preporučena doza Meaxina iznosi 600 mg/dan. Blastična se kriza definira kao ≥ 30% blasta u krvi ili koštanoj srži ili prisustvom ekstramedularne bolesti, ne računajući hepatosplenomegaliju.

Trajanje liječenja: u kliničkim ispitivanjima se liječenje Meaxinom nastavljalo sve do progresije bolesti.

Učinak prekida liječenja nakon postizanja potpunog citogenetskog odgovora nije ispitivan.

Povećanje doze sa 400 mg na 600 mg ili 800 mg u bolesnika s kroničnom fazom bolesti, ili sa 600 mg na maksimalno 800 mg (primijenjeno kao 400 mg dva puta dnevno) u bolesnika s ubrzanom fazom ili blastičnom krizom može se razmotriti u odsustvu teške nuspojave i teške neutropenije ili trombocitopenije nepovezane s leukemijom u sljedećim situacijama: progresija bolesti (u bilo kojem

trenutku); neuspjeh u postizanju zadovoljavajućeg hematološkog odgovora nakon liječenja u trajanju od najmanje 3 mjeseca; neuspjeh u postizanju citogenetskog odgovora nakon 12 mjeseci liječenja; ili gubitak ranije postignutog hematološkog i/ili citogenetskog odgovora. Nakon povećanja doze, bolesnike treba pažljivo pratiti, jer uz više doze postoji mogućnost za povećanu učestalost nuspojava.

Doziranje za KML u djece

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

Ne postoji iskustvo s liječenjem djece mlađe od 2 godine.

U odsustvu teške nuspojave i teške neutropenije ili trombocitopenije koje nisu vezane uz leukemiju u djece se mogu razmotriti povećanja doze s $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ dnevno na $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ dnevno (ne smije se prekoračiti ukupna doza od 800 mg) u sljedećim situacijama: progresija bolesti (u bilo kojem trenutku); neuspjeh u postizanju zadovoljavajućeg hematološkog odgovora nakon liječenja u trajanju od najmanje 3 mjeseca; neuspjeh u postizanju citogenetskog odgovora nakon 12 mjeseci liječenja; ili gubitak ranije postignutog hematološkog i/ili citogenetskog odgovora. Nakon povećanja doze bolesnike treba pažljivo pratiti, jer pri višim dozama postoji mogućnost za povećanu učestalost nuspojave.

Doziranje za Ph+ ALL u odraslih bolesnika

Za odrasle bolesnike s Ph+ ALL preporučena doza Meaxina iznosi 600 mg/dan. Hematolozi uključeni u liječenje ove bolesti moraju nadzirati terapiju kroz sve faze liječenja.

Plan liječenja: na temelju postojećih podataka, Meaxin se pokazao učinkovitim i sigurnim kada se primijenio 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 novodijagnosticiranom Ph+ ALL. Trajanje terapije Meaxinom može se razlikovati obzirom na odabrani program liječenja, no općenito se može reći da su se dužom izloženosti Meaxinu dobivali bolji rezultati.

Za odrasle bolesnike s recidivirajućom ili refraktornom Ph+ ALL, monoterapija Meaxinom u dozi od 600 mg/dan je sigurna, učinkovita te se može primjenjivati sve 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 $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ dnevno preporučuje se za djecu s Ph+ ALL (ne smije se prekoračiti ukupna doza od 600 mg).

Doziranje za MDS/MPD

Za odrasle bolesnike s MDS/MPD-om preporučena doza Meaxina iznosi 400 mg/dan.

Trajanje liječenja: u jedinom do sada provedenom kliničkom ispitivanju, liječenje Meaxinom nastavljeno je do progresije bolesti (vidjeti dio 5.1.). U vrijeme analize, prosječno trajanje liječenja bilo je 47 mjeseci (24 dana – 60 mjeseci).

Doziranje za HES/KEL

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

Povećanje doze sa 100 mg na 400 mg može se razmotriti u odsustvu nuspojava, ako se ustanovi nedovoljan odgovor na terapiju.

Liječenje treba nastaviti dokle god bolesnik ima od njega koristi.

Doziranje za GIST

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

Postoje ograničeni podaci o učinku povećanja doze sa 400 mg na 600 mg ili 800 mg u bolesnika u kojih pri nižoj dozi dolazi do progresije bolesti (vidjeti dio 5.1.).

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

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

Doziranje za DFSP

Za odrasle bolesnike s DFSP-om preporučena doza Meaxina 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 taj događaj ne razriješi. Nakon toga se liječenje može nastaviti ovisno o početnoj težini događaja.

Ako povećanje bilirubina premaši 3 x institucionalnu gornju granicu normale (GGN) ili jetrene transaminaze premaše 5 x GGN vrijednosti, primjena imatiniba mora se prekinuti sve dok se razine bilirubina ne vrata na vrijednost ispod 1,5 x GGN vrijednosti, a razine transaminaze na vrijednost ispod 2,5 x GGN vrijednosti. Tada se liječenje imatinibom može nastaviti uz sniženu dnevnu dozu. Dozu u odraslih treba sniziti s 400 mg na 300 mg ili sa 600 mg na 400 mg, ili s 800 mg na 600 mg, a u djece s 340 na 260 mg/m²/dan.

Hematološke nuspojave

U slučaju teške neutropenije i trombocitopenije preporučuje se smanjiti dozu ili prekinuti liječenje, kao što je prikazano u tablici ispod.

Prilagođavanje doze zbog neutropenije i trombocitopenije:

HES/KEL (početna doza 100 mg)	ABN < 1,0 x 10 ⁹ /l i/ili trombociti < 50 x 10 ⁹ /l	1. Prekinite primjenu imatiniba sve dok ABN ne bude ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l, a trombociti ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Ponovno uvedite liječenje imatinibom u prijašnjoj dozi (tj. prije teške nuspojave).
Kronična faza KML, MDS/MPD i GIST (početna doza 400 mg) HES/KEL (pri dozi od 400 mg)	ABN < 1,0 x 10 ⁹ /l i/ili trombociti < 50 x 10 ⁹ /l	1. Prekinite primjenu imatiniba sve dok ABN ne bude ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l i trombociti ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Ponovno uvedite liječenje imatinibom u prijašnjoj dozi (tj. prije teške nuspojave). 3. U slučaju da ABN opet bude < 1,0 x 10 ⁹ /l i/ili trombociti < 50 x 10 ⁹ /l, ponovite 1. korak te ponovno uvedite imatinib u smanjenoj dozi od 300 mg.
Pedijatrijska kronična faza KML (pri dozi od 340 mg/m ²)	ABN < 1,0 x 10 ⁹ /l i/ili trombociti < 50 x 10 ⁹ /l	1. Prekinite primjenu imatiniba sve dok ABN ne bude ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l, a trombociti ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Ponovno uvedite liječenje imatinibom u prijašnjoj dozi (tj. prije teške nuspojave). 3. U slučaju da ABN opet bude < 1,0 x 10 ⁹ /l i/ili

		trombociti $< 50 \times 10^9/l$, ponovite 1. korak te ponovno uvedite imatinib u smanjenoj dozi od $260 \text{ mg}/\text{m}^2$.
Ubrzana faza KML i blastična kriza te Ph+ ALL (početna doza 600 mg)	^a ABN $< 0,5 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Provjerite je li citopenija povezana s leukemijom (aspiratom ili biopsijom koštane srži). 2. Ako citopenija nije povezana s leukemijom, smanjite dozu imatiniba na 400 mg. 3. Ako citopenija potraje 2 tjedna, dodatno smanjite na 300 mg. 4. Ako citopenija potraje 4 tjedna te i dalje nije povezana s leukemijom, prekinite primjenu imatiniba sve dok ABN ne bude $\geq 1 \times 10^9/l$ a trombociti $\geq 20 \times 10^9/l$, te zatim ponovno uvedite liječenje u dozi od 300 mg.
Pedijatrijska ubrzana faza KML i blastična kriza (početna doza $340 \text{ mg}/\text{m}^2$)	^a ABN $< 0,5 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $< 10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Provjerite je li citopenija povezana s leukemijom (aspiratom ili biopsijom koštane srži). 2. Ako citopenija nije povezana s leukemijom, smanjite dozu imatiniba na $260 \text{ mg}/\text{m}^2$. 3. Ako citopenija potraje 2 tjedna, dodatno smanjite dozu na $200 \text{ mg}/\text{m}^2$. 4. Ako citopenija potraje 4 tjedna te i dalje nije povezana s leukemijom, prekinite primjenu imatiniba sve dok ABN ne bude $\geq 1 \times 10^9/l$ a trombociti $\geq 20 \times 10^9/l$, te zatim ponovno uvedite liječenje u dozi od $200 \text{ mg}/\text{m}^2$.
DFSP (pri dozi od 800 mg)	ABN $< 1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> 1. Prekinite primjenu imatiniba sve dok ABN ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a trombociti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Ponovno uvedite liječenje imatinibom u dozi od 600 mg. 3. U slučaju da ABN opet bude $< 1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$, ponovite 1. korak te ponovno uvedite imatinib u smanjenoj dozi od 400 mg.
ABN = apsolutni broj neutrofila ^a nastupa nakon najmanje 1 mjeseca liječenja		

Dodatni podaci o posebnim populacijama

Oštećenje funkcije jetre

Imatinib se pretežno metabolizira u jetri. Bolesnici s blagim, umjerenim ili teškim poremećajem funkcije jetre moraju primati minimalnu preporučenu dozu od 400 mg dnevno. 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 GGN AST: $> \text{GGN}$ (može biti normalan ili $< \text{GGN}$ ako je ukupni bilirubin $> \text{GGN}$)
Umjereni	Ukupni bilirubin: $> 1,5 - 3,0 \text{ GGN}$ AST: bilo koja vrijednost
Teški	Ukupni bilirubin: $> 3 - 10 \text{ GGN}$ AST: bilo koja vrijednost

GGN= institucionalna gornja granica normale
AST = aspartat aminotransferaza

Stariji bolesnici

Farmakokinetika imatiniba nije posebno ispitana u starijih osoba. U kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika koja su uključivala više od 20% bolesnika u dobi od 65 i više godina nisu zapažene značajne farmakokinetičke razlike vezane uz dob. Za starije osobe nije potrebna posebna preporuka doziranja.

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnici s poremećajem funkcije bubrega ili na dijalizi moraju kao početnu dozu primiti minimalnu preporučenu dozu od 400 mg dnevno. Međutim, u tih bolesnika preporučuje se oprez. Doza se može smanjiti ako se ne podnosi. Ako je bolesnik podnosi, doza se u slučaju nedostatka djelotvornosti može povisiti (vidjeti dijelove 4.4. i 5.2.).

Pedijatrijska populacija

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

U kliničkim ispitivanjima nisu utvrđene sigurnost i djelotvornost imatiniba u djece s MDS/MPD-om, DFSP-om, GIST-om i HES/KEL-om mlađe od 18 godina. Trenutno dostupni objavljeni podaci sažeti su u dijelu 5.1., no ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Način primjene

Propisanu dozu treba primjenjivati kroz usta, uz obrok i veliku čašu vode, da bi se rizik od gastrointestinalnih iritacija sveo na najmanju moguću mjeru. Doze od 400 mg ili 600 mg trebaju se primjenjivati jednom dnevno, dok se dnevna doza od 800 mg treba primjenjivati kao 400 mg dva puta dnevno, 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 odgovarajući volumen napitka (oko 50 ml za tabletu od 100 mg te 200 ml za tabletu od 400 mg) i promiješati žlicom. Suspenzija se mora primijeniti odmah nakon potpunog raspada tablete(a).

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kad se Meaxin primjenjuje istodobno s drugim lijekovima postoji mogućnost interakcije lijekova. Pri uzimanju Meaxina s inhibitorima proteaze, azolnim antimikoticima, određenim makrolidima (vidjeti dio 4.5.), CYP3A4 supstratima s uskim terapijskim prozorom (npr. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaksel, kinidin) ili varfarinom i drugim derivatima kumarina potreban je oprez (vidjeti dio 4.5.).

Istodobna primjena imatiniba i lijekova koji induciraju CYP3A4 (npr. deksametazona, fenitoina, karbamazepina, rifampicina, fenobarbitala ili *Hypericum perforatum*, također poznate i kao gospina trava) može značajno smanjiti izloženost Meaxinu, što potencijalno povećava rizik od neuspjeha terapije. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu jakih induktora CYP3A4 i imatiniba (vidjeti dio 4.5.).

Hipotireoidizam

U bolesnika u kojih je izvršena tireoidektomija i koji primaju nadomjesnu terapiju levotiroksinom zabilježeni su klinički slučajevi hipotireoidizma tijekom liječenja imatinibom (vidjeti dio 4.5.). U

takvih se bolesnika mora pažljivo pratiti razina tiroid stimulirajućeg hormona (TSH).

Hepatotoksičnost

Metabolizam imatiniba odvija se uglavnom u jetri, dok se samo 13% izlučuje putem 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 imati na umu da bolesnici s GIST-om mogu imati metastaze u jetri koje mogu dovesti do oštećenja jetre.

Kod primjene imatiniba zabilježeni su slučajevi oštećenja jetre, uključujući zatajenje jetre i nekrozu jetre. Kada se imatinib kombinirao s visokim dozama kemoterapije zabilježeno je povećanje ozbiljnih jetrenih reakcija. U slučajevima kada se imatinib kombinira s režimima kemoterapije za koje je poznato da su povezani s poremećajem funkcije jetre potrebno je pažljivo pratiti funkciju jetre (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Retencija tekućine

Pojava teške retencije tekućine (pleuralnog izljeva, edema, plućnog edema, ascitesa, površinskog edema) 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, ako je potrebno, poduzeti odgovarajuće suportivne i terapijske mjere. U kliničkim je ispitivanjima zabilježena povećana učestalost tih događaja u starijih bolesnika te u onih koji su ranije bolovali od bolesti srca. Zbog toga je potreban oprez u bolesnika s poremećenom funkcijom srca.

Bolesnici sa srčanom bolešću

Bolesnike sa srčanom bolešću, faktorima rizika za zatajenje srca te anamnezom zatajenja bubrega treba pažljivo pratiti, a svakog bolesnika sa znakovima ili simptomima koji ukazuju na zatajenje srca ili bubrega treba pregledati i liječiti.

U bolesnika s hipereozinofilnim sindromom (HES) s prikrivenom infiltracijom HES stanica unutar miokarda, izolirani slučajevi kardiogenog šoka/lijeve ventrikularne disfunkcije povezani su s degranulacijom HES stanica nakon početka terapije imatinibom. Stanje je bilo reverzibilno uz primjenu sistemskih steroida, cirkulatornih potpornih mjera i privremeno ukidanje imatiniba. Budući da su srčane nuspojave manje često zabilježene uz imatinib, prije početka liječenja u populaciji s HES/KEL-om potrebno je razmotriti pažljivu procjenu omjera koristi i rizika od terapije imatinibom.

Mijelodisplastične/mijeloproliferativne bolesti s preraspodjelom PDGFR gena mogu biti povezane s visokim razinama eozinofila. Stoga je prije primjene imatiniba u bolesnika s HES/KEL-om te u bolesnika s MDS/MPD-om povezanim s visokim razinama eozinofila potrebno razmisliti o pregledu kod specijaliste kardiologa, obavljanju ehokardiograma i određivanju serumskog troponina. Ako je bilo što od toga abnormalno, na početku terapije potrebno je razmisliti o kontrolnom pregledu kod specijaliste kardiologa i profilaktičkoj primjeni sistemskih steroida (1-2 mg/kg) tijekom jednog do dva tjedna istodobno uz imatinib.

Gastrointestinalno krvarenje

U kliničkom ispitivanju u bolesnika s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om zabilježena su i gastrointestinalna i intratumorska 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 za bilo koje od tih tipova krvarenja. Obzirom na to da je povećana vaskularizacija i sklonost krvarenju dio prirode i kliničkog tijeka GIST-a, u svih bolesnika treba provoditi standardnu praksu i postupke za praćenje i liječenje krvarenja.

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

Sindrom lize tumora

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

Ponovna aktivacija hepatitisa B

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

Bolesnike je potrebno testirati na infekciju HBV-om prije početka liječenja Meaxinom. 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 Meaxinom 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 Meaxin (vidjeti dio 4.8.). Ako se laboratorijski ili klinički nalaz povezan s TMA-om javi u bolesnika koji prima Meaxin, 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 Meaxinom se ne smije nastaviti.

Laboratorijske pretrage

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

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

U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega izgleda da je izloženost imatinibu u plazmi viša nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, vjerojatno zbog povišene razine alfa-kiselog glikoproteina u plazmi (eng. *alpha-acid glycoprotein*, AGP), bjelancevine koja veže imatinib, u tih bolesnika. Bolesnici s oštećenjem bubrega trebaju primiti najnižu početnu dozu. Bolesnike s teškim oštećenjem bubrega mora se oprezno liječiti. Doza se može smanjiti ako se ne podnosi (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Dugotrajno liječenje 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

Zabilježeni su slučajevi zastoja u rastu koji se pojavio u 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 u djece koja se liječe imatinibom (vidjeti dio 4.8.).

Meaxin sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelatne tvari koje mogu povećati koncentracije imatiniba u plazmi:

Tvari koje inhibiraju aktivnost CYP3A4 izoenzima citokroma P450 (npr. inhibitori proteaze poput indinavira, lopinavira/ritonavira, ritonavira, sakvinavira, telaprevira, nelfinavira, boceprevira; azolnih antimikotika uključujući ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol; određeni makrolidi poput eritromicina, klaritromicina i telitromicina) mogle bi smanjiti metabolizam i povećati koncentracije imatiniba. U zdravih je ispitanika došlo do značajnog povećanja izloženosti imatinibu (srednji C_{max} i AUC imatiniba povećali su se za 26%, odnosno 40%), kada je imatinib primjenjivan istodobno s jednokratnom dozom ketokonazola (inhibitora CYP3A4). Potreban je oprez kad se imatinib primjenjuje s inhibitorima CYP3A4 skupine.

Djelatne tvari koje mogu smanjiti koncentracije imatiniba u plazmi:

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

Djelatne tvari čije bi koncentracije u plazmi imatinib mogao promijeniti

Imatinib povećava srednju vrijednost C_{max} i AUC simvastatina (supstrata CYP3A4) za 2, odnosno 3,5 puta, što ukazuje na to da imatinib inhibira CYP3A4. Stoga se preporučuje oprezno postupati kada se imatinib primjenjuje s CYP3A4 supstratima s uskim terapijskim prozorom (npr. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaksel i kinidin). Imatinib može povećati koncentraciju drugih lijekova u plazmi koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (npr. triazolo-benzodiazepini, dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, određeni inhibitori HMG-CoA reduktaze tj. statini, itd.).

Zbog poznatog povećanog rizika pojave krvarenja vezano uz primjenu imatiniba (npr. hemoragija), bolesnici kojima je potrebna antikoagulacija moraju primiti standardni heparin ili heparin niske molekularne težine, umjesto derivata kumarina kao što je varfarin.

Imatinib *in vitro* inhibira djelovanje CYP2D6 izoenzima citokroma P450 u koncentracijama koje su slične onima koje utječu na djelovanje CYP3A4. Imatinib od 400 mg dva puta dnevno imao je inhibički 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 primjenjuje istodobno sa supstratima CYP2D6, međutim, savjetuje se oprez kod supstrata CYP2D6 s uskim terapijskim prozorom, poput metoprolola. U bolesnika liječenih metoprololom potrebno je razmisliti o kliničkom praćenju.

In vitro, imatinib inhibira O-glukuronidaciju paracetamola s vrijednosti K_i od 58,5 mikromol/l. Ovakva inhibicija nije uočena *in vivo* nakon primjene imatiniba u dozi od 400 mg i paracetamola u dozi od 1000 mg. Više doze imatiniba i paracetamola nisu proučavane.

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

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

U bolesnika s Ph+ ALL postoji kliničko iskustvo istodobne primjene imatiniba s kemoterapijom (vidjeti dio 5.1.), no lijek-lijek interakcije između imatiniba i režima kemoterapije nisu dobro karakterizirane. Nuspojave imatiniba, npr. hepatotoksičnost, mijelosupresija ili drugo, mogu biti izraženije te je zabilježeno da istodobna primjena s L-asparaginazom može biti povezana s povećanom hepatotoksičnošću (vidjeti dio 4.8.). Stoga primjena kombinacija s imatinibom zahtijeva poseban oprez.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Ženama reproduktivne dobi mora se savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i u razdoblju od najmanje 15 dana nakon prestanka liječenja lijekom Meaxin.

Trudnoća

Podaci o primjeni imatiniba u trudnica su ograničeni. Postoje izvješća nakon stavljanja lijeka u promet o spontanom pobačajima i dojenčadi s kongenitalnim anomalijama u žena koje su uzimale imatinib. No, ispitivanja na životinjama pokazala su da postoji reproduktivna toksičnost (vidjeti dio 5.3.), dok potencijalni rizik po fetus nije poznat. Imatinib se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako njegova primjena nije izrazito neophodna. Ako se primjenjuje tijekom trudnoće, liječnik mora informirati bolesnicu o potencijalnom riziku za fetus.

Dojenje

Postoje ograničene informacije o prijelazu imatiniba u majčino mlijeko. Ispitivanja u dvije dojilje su otkrila da i imatinib i njegov djelatni metabolit mogu prijeći 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 veći prijelaz metabolita u mlijeko. Uzimajući u obzir kombiniranu koncentraciju imatiniba i metabolita i maksimalni dnevni unos mlijeka od strane dojenčeta, očekuje se da je ukupna izloženost niska (~10% terapijske doze). Međutim, budući da učinci izloženosti niskim dozama imatiniba u dojenčadi nisu poznati, žene ne smiju dojiti tijekom liječenja i u razdoblju od najmanje 15 dana nakon prestanka liječenja lijekom Meaxin.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nije bilo utjecaja na plodnost mužjaka i ženki štakora, iako su uočeni učinci na reproduktivne parametre (vidjeti dio 5.3.). Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima koji su primali imatinib, a koje bi ocijenile njegov učinak na plodnost i gametogenezu. Bolesnici koji su zabrinuti za svoju plodnost tijekom primjene imatiniba 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 sa strojevima.

4.8. Nuspojave

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

U kliničkim ispitivanjima KML-a, ukidanje lijeka zbog nuspojava povezanih s njegovom primjenom

zabilježeno je u 2,4% novodijagnosticiranih bolesnika, 4% bolesnika u kasnoj kroničnoj fazi nakon neuspjele terapije interferonom, 4% bolesnika u ubrzanj fazi nakon neuspjele terapije interferonom i 5% bolesnika u blastičnoj krizi nakon neuspjele terapije interferonom. U ispitivanju GIST, primjena ispitivanog lijeka je zbog nuspojava povezanih s njegovom primjenom prekinuta u 4% bolesnika.

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 kliničkom ispitivanju bolesnika s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om, u 7 (5%) bolesnika nastupilo je gastrointestinalno (GI) krvarenje CTC stupnja 3/4 (3 bolesnika), intratumorsko krvarenje (3 bolesnika) ili oba krvarenja (1 bolesnik). Moguće je da su izvori GI krvarenja bile lokacije GI tumora (vidjeti dio 4.4.). Gastrointestinalno i tumorsko krvarenje može biti ozbiljno te ponekad 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 prvom redu kao periorbitalni edemi ili kao edemi donjih ekstremiteta. No, ti su edemi rijetko teški te se mogu liječiti diureticima, drugim suportivnim mjerama ili smanjenjem doze imatiniba.

Kada se imatinib kombinirao s visokom dozom kemoterapije u bolesnika s Ph+ ALL, uočena je prolazna hepatotoksičnost u obliku porasta transaminaza i hiperbilirubinemije. Uzimajući u obzir ograničenu bazu podataka o sigurnosti, do sada zabilježeni štetni događaji u djece su u skladu s poznatim sigurnosnim profilom u odraslih bolesnika s Ph+ ALL. Baza podataka o sigurnosti za djecu s Ph+ALL vrlo je ograničena, premda nisu identificirana nikakva nova sigurnosna pitanja.

Razne se nuspojave, kao što su pleuralni izljev, ascites, plućni edem i brzo dobivanje na tjelesnoj težini sa ili bez površinskih edema, mogu zajednički opisati kao "retencija tekućine". Ove se reakcije obično mogu liječiti tako da se imatinib privremeno prestane primjenjivati te da se primjene diuretici i druge odgovarajuće suportivne mjere. Međutim, 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 zabilježene u više od jednoga izoliranog slučaja navedene su niže u tekstu po klasifikaciji organskih sustava i učestalosti.

Učestalost nuspojava navedenih u nastavku definirana je prema sljedećim pravilima:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane prema redosljedu učestalosti, najučestalije su prve.

Nuspojave i njihove učestalosti navedene u Tablici 1.

Tablica 1 Tablični sažetak nuspojava

Infekcije i infestacije	
<i>Manje često:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nazofaringitis, upala pluća ¹ , sinusitis, celulitis, infekcija gornjih dišnih puteva, gripa, infekcija mokraćnog sustava, gastroenteritis, sepsa
<i>Rijetko:</i>	Gljivična infekcija
<i>Nepoznato</i>	Ponovna aktivacija hepatitisa B*
Dobroćudne, 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>	Nesаница
<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 suzenje, konjunktivalno krvarenje, konjunktivitis, suhoća očiju, zamagljen vid
<i>Manje često:</i>	Iritacija oka, bol u oku, orbitalni edem, krvarenje bjeloočnice, krvarenje mrežnice, blefaritis, makularni edem
<i>Rijetko:</i>	Katarakta, glaukom, papiloedem
<i>Nepoznato:</i>	Krvarenje u staklasto tijelo*
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 atrija, srčani zastoj, infarkt miokarda, angina pektoris, perikardijalna efuzija
<i>Nepoznato:</i>	Perikarditis*, tamponada srca*
Krvožilni poremećaji⁴	
<i>Često:</i>	Crvenilo uz osjećaj vrućine, hemoragija
<i>Manje često:</i>	Hipertenzija, hematoma, subduralni hematoma, periferna hladnoća, hipotenzija, Raynaudov fenomen
<i>Nepoznato:</i>	Tromboza/embolija*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	
<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 ^{11*} , intersticijska plućna bolest*
Poremećaji probavnog sustava	
<i>Vrlo često:</i>	Mučnina, proljev, povraćanje, dispepsija, bol u trbuhu ⁶

<i>Često:</i>	Flatulencija, abdominalna distenzija, gastroezofagealni refluks, konstipacija, suha usta, gastritis
<i>Manje često:</i>	Stomatitis, ulceracija u ustima, gastrointestinalno krvarenje ⁷ , podrigivanje, melena, ezofagitis, ascites, želučani ulkus, hematemeza, heilitis, disfagija, pankreatitis
<i>Rijetko:</i>	Kolitis, ileus, upalna bolest crijeva
<i>Nepoznato:</i>	Ileus/intestinalna opstrukcija*, gastrointestinalna perforacija*, divertikulitis*, gastrična antralna vaskularna ektazija (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 ¹²
<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 eritrodisezije*, lihenoidna keratoza*, lichen planus*, toksična epidermalna nekroliza*, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)*, pseudoporfirija*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
<i>Vrlo često:</i>	Spazam mišića i grčevi, mišićno-koštana bol uključujući mialgiju ⁹ , artralgiu, bol u kostima ¹⁰
<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>Nepoznato:</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 dojki, 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 prsnom košu, 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
<i>Rijetko:</i>	Povišena amilaza u krvi

* Ove vrste reakcija zabilježene su uglavnom nakon stavljanja imatiniba u promet. To uključuje spontano prijavljivanje nuspojava, kao i ozbiljne štetne događaje iz trenutno provedenih ispitivanja, proširenih pristupnih programa za bolesnike, kliničkih farmakoloških studija i eksplorativnih studija u neodobrenim indikacijama. Budući da su te reakcije zabilježene u populaciji nepoznate veličine, nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost ili utvrditi uzročnu povezanost s izloženošću imatinibu.

¹ Upala pluća najčešće je 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 Nakon stavljanja lijeka u promet primijećena je mišićno-koštana bol koja se javlja tijekom liječenja imatinibom, kao i nakon prekida liječenja.

¹⁰ Mišićno-koštana bol i srodni događaji češće su uočeni u bolesnika s KML-om, nego u bolesnika s GIST-om.

¹¹ Smrtni slučajevi zabilježeni su u bolesnika s uznapređovalom bolešću, teškim infekcijama, teškom neutropenijom i drugim ozbiljnim popratnim stanjima.

¹² Uključujući nodozni eritem.

Abnormalne vrijednosti laboratorijskih testova

Hematologija

Kod KML-a, citopenije su, osobito neutropenija i trombocitopenija, bile stalne 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 incidencija 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 bolesnika s KML-om, 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 intratumorskim 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 (WBC) i broja neutrofila uglavnom je došlo tijekom prvih šest tjedana terapije, a vrijednosti su nakon toga ostale relativno stabilne.

Biokemija

Veliko 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 jedan dana). Liječenje je trajno ukinuto zbog abnormalnih laboratorijskih vrijednosti jetre u

manje od 1% bolesnika s KML-om. U bolesnika s GIST-om (ispitivanje 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 te zatajenja jetre; neki su od njih završili smrtnim ishodom, uključujući jednog bolesnika na visokoj dozi paracetamola.

Opis odabranih nuspojava

Ponovna aktivacija hepatitisa B

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

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

4.9. Predoziranje

Iskustvo s dozama višim od preporučene terapijske doze je ograničeno. Zabilježeni su spontani i literaturni izolirani slučajevi predoziranja imatinibom. U slučaju predoziranja bolesnika treba promatrati i poduzeti odgovarajuće simptomatsko liječenje. Općenito, zabilježeni ishod u ovim slučajevima 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 abdomenu, glavobolja, smanjeni apetit.

1800 do 3200 mg (najviše 3200 mg dnevno tijekom 6 dana): slabost, mialgija, povišenje vrijednosti kreatin fosfokinaze, povišenje vrijednosti bilirubina, bol utrbuhu.

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

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

Pedijatrijska populacija

U jednog trogodišnjeg dječaka izloženog jednokratnoj dozi od 400 mg došlo je do povraćanja, proljeva i anoreksije, dok je u 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: Antineoplastični lijekovi, inhibitori BCR-ABL tirozin kinaze; ATK oznaka: L01EA01.

Mehanizam djelovanja

Imatinib je mala molekula, inhibitor protein-tirozin kinaze koji potentno inhibira djelovanje Bcr-Abl

tirozin kinaze (TK) kao i nekoliko TK receptora: Kit, receptor za faktor matičnih stanica (engl. *stem cell factor*, SCF) kodiran c-Kit proto-onkogenom, receptore s diskoidinskom domenom (DDR1 i DDR2, engl. *discoidin domain receptors*), receptor za faktor stimulacije kolonija (engl. *colony stimulating factor receptor*, CSF-1R) te alfa i beta receptore za faktor rasta koji potječe iz trombocita (engl. *platelet-derived growth factor receptors*, PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Imatinib također može inhibirati stanične događaje posredovane aktivacijom ovih 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. Tvar selektivno inhibira proliferaciju te inducira apoptozu u Bcr-Abl pozitivnim staničnim linijama, kao i u svježim leukemijskim stanicama bolesnika koji boluju od kronične mijeloične leukemije (KML) s pozitivnim Philadelphia kromosomom i od akutne limfoblastične leukemije (ALL).

Spoj pokazuje *in vivo* antitumorsko djelovanje kao samostalna tvar na životinjskim modelima u kojima se koriste Bcr-Abl pozitivne tumorske stanice.

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

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička ispitivanja kod kronične mijeloične leukemije

Djelotvornost imatiniba temelji se na općim hematološkim i citogenetskim stopama odgovora i preživljenju bez progresije bolesti. Osim kod novodijagnosticirane kronične faze KML-a, ne postoje kontrolirana ispitivanja koja demonstriraju 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 kliničko ispitivanje faze III. Osim toga, djeca su liječena u dva klinička ispitivanja faze I i jednom kliničkom ispitivanju faze II.

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

Kronična faza, novodijagnosticirani

U ovom kliničkom ispitivanju faze III u odraslih bolesnika uspoređivalo se liječenje ili samo s jednom djelatnom tvari, 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 (leukocita), nikakav veliki citogenetski odgovor (MCyR) nakon 24 mjeseca), gubitak odgovora (gubitak CHR ili MCyR) ili tešku nepodnošljivost na terapiju, odobreno je da prijeđu u drugu liječenu skupinu.

U skupini koja je dobivala imatinib, bolesnici su liječeni dozom od 400 mg na dan. U IFN skupini, bolesnici su liječeni ciljanom dozom IFN od 5 MIU/m²/dan supkutano u kombinaciji sa supkutanom 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 iznosio je 51 godinu (u rasponu od 18 do 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 bilo je 82 mjeseca u imatinib kraku, odnosno 8 mjeseci u IFN 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 cilj ispitivanja djelotvornosti bilo je preživljenje bez progresije.

Progresija je definirana kao bilo koji od sljedećih događaja: progresija u ubranu fazu ili blastičnu krizu, smrt, gubitak CHR ili MCyR, 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 ubrzane 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 citogenetski odgovor n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Djelomični citogenetski odgovor 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 temelje se na dostupnim uzorcima		
Kriteriji hematološkog odgovora (svi se odgovori moraju potvrditi nakon ≥ 4 tjedna): WBC $< 10 \times 10^9/l$, trombociti $< 450 \times 10^9/l$, mijelociti + metamijelociti $< 5\%$ u krvi, nema blasta i promijelocita u krvi, bazofili $< 20\%$, nema ekstramedularne zahvaćenosti.		
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 PCR metodom u stvarnom vremenu 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 skupini 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 ili povećanje WBC i 10 (1,8%) smrtnih slučajeva nevezanih uz KML. S druge strane, u IFN+Ara-C skupini bilo je 165 (29,8%) događaja, od kojih se 130 javilo tijekom prve linije liječenja IFN+Ara-C.

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% u odnosu na 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 kraka i 85 (15,4%) bolesnika iz IFN+Ara-C kraka. Nakon 84 mjeseca, procijenjeno ukupno preživljenje iznosi 86,4% (83, 90) u odnosu na 83,3% (80, 87) u randomiziranoj imatinib, odnosno IFN +Ara-C skupini ($p = 0,073$, log-rank test). Na to vrijeme-događaja kao cilj ispitivanja je snažno utjecala visoka stopa prelazaka sa IFN +Ara-C na imatinib. Učinak liječenja imatinibom na preživljenje u kroničnoj fazi novodijagnosticirane KML je dodatno ispitivan u retrospektivnoj analizi gore navedenih imatinib podataka uz primarne podatke iz drugog ispitivanja faze III u kojem je primjenjivan IFN +Ara-C ($n = 325$) u identičnom režimu. U toj retrospektivnoj analizi pokazana je superiornost imatiniba nad IFN +Ara-C u ukupnom preživljenju ($p < 0,001$); unutar 42 mjeseca, umrlo je 47 (8,5%) bolesnika na imatinibu i 63 (19,4%) bolesnika na IFN +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 transkripcije 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 nađeni su i na temelju analize pokazatelja nakon 18 mjeseci.

U ovom ispitivanju, dozvoljena su povišenja doze od 400 mg dnevno na 600 mg dnevno, zatim od 600 mg dnevno na 800 mg dnevno. 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 dnevno 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. Udio nekih nuspojava bio je viši u 40 bolesnika u kojih je doza povećana na 800 mg dnevno, u usporedbi s populacijom bolesnika prije povećanja doze ($n = 551$). Češće nuspojave su uključivale gastrointestinalna krvarenja, konjunktivitis i povišenje transaminaza ili bilirubina. Ostale nuspojave zabilježene su s nižom ili istom učestalošću.

Kronična faza, neuspjeh interferona

532 odrasla bolesnika liječena su 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, s 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 u 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 razina 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"). U prvih 37 bolesnika liječenje je započelo 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 razina 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 tom 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.

Limfatična 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 (eng. <i>Complete haematological response</i> , CHR)	95%	42%	8%
Nema dokaza leukemije (eng. <i>No evidence of leukaemia</i> , NEL)	nije primjenjivo	12%	5%
Povratak na kroničnu fazu (eng. <i>Return to chronic phase</i> , 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(leukociti) $< 10 \times 10^9/l$, trombociti $< 450 \times 10^9/l$, mijelociti + metamijelociti $< 5\%$ u krvi, bez blasta i promijelocita u krvi, bazofili $< 20\%$, nema ekstramedularne zahvaćenosti], a u studijama 0102 i 0109 [ABN $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombociti $\geq 100 \times 10^9/l$, bez blasta u krvi, blasti u			

KS < 5% i nema ekstramedularne bolesti]
NEL Isti kriteriji kao za CHR, ali ABN $\geq 1 \times 10^9/l$ i trombociti $\geq 20 \times 10^9/l$ (samo za 0102 i 0109)
RTC < 15% blasta u KS i PK, < 30% blasti + promijelociti u KS i PK, < 20% bazofili 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 je drugom citogenetskom procjenom koštane srži koja je provedena najmanje jedan mjesec nakon početnog ispitivanja koštane srži.

Pedijatrijski bolesnici

U kliničko ispitivanje faze I s povišenjem 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, budući da je kod 46% ranije izvršena transplantacija koštane srži (BMT), a 73% primilo je 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%) i 3 (33%) je postiglo potpuni, odnosno djelomični citogenetski odgovor za stopu MCyR od 77%.

Ukupno je 51 pedijatrijski bolesnik s novodijagnosticiranim i neliječenim KML-om u kroničnoj fazi uključen u otvoreno, multicentrično, kliničko ispitivanje faze II s jednim krakom. Bolesnici su liječeni s 340 mg/m²/dan imatiniba bez prekida u odsutnosti toksičnosti vezane uz dozu. Liječenje imatinibom izazvalo je brzi odgovor u novodijagnosticiranih pedijatrijskih KML bolesnika sa CHR-om od 78% nakon 8 tjedana terapije. Visoka stopa CHR praćena je 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% bolesnika. Većina bolesnika koja je postigla CCyR razvila je CCyR između 3 i 10 mjeseci, uz prosječno vrijeme do odgovora od 5,6 mjeseci temeljeno na Kaplan-Meierovoj procjeni.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja imatiniba u svim podskupinama pedijatrijske populacije s kroničnom mijeloičnom leukemijom pozitivnom na Philadelphia kromosom (translokacija bcr-abl) (za informacije o pedijatrijskoj primjeni vidjeti dio 4.2.).

Klinička ispitivanja kod Ph+ ALL

Novodijagnosticirani Ph+ ALL

U kontroliranom ispitivanju (ADE10) imatiniba u odnosu na kemoterapiju u 55 novodijagnosticiranih bolesnika u dobi od 55 godina i više, imatinib korišten samostalno izazvao je značajno višu stopu potpunog hematološkog odgovora nego kemoterapija (96,3% u odnosu na 50%; p=0,0001). Kada je terapija imatinibom primijenjena na bolesnicima koji nisu odgovarali ili su slabo odgovarali na kemoterapiju, 9 od 11 bolesnika (81,8%) postiglo je potpuni hematološki odgovor. Ovaj klinički učinak povezan je s većim smanjenjem u bcr-abl transkripciji u bolesnika liječenih imatinibom, nego u kraku koji je primao kemoterapiju, nakon 2 tjedna terapije (p=0,02). Svi su bolesnici primili imatinib i konsolidacijsku kemoterapiju (vidjeti Tablicu 4) nakon indukcije, a razine bcr-abl transkripcije bile su identične u dva kraka nakon 8 tjedana. Kao što se očekivalo na temelju dizajna ispitivanja, 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 trajanja remisije (p=0,01) i preživljenja bez bolesti (p=0,02).

Rezultati uočeni u populaciji od 211 novodijagnosticiranih Ph+ ALL bolesnika u četiri nekontrolirana klinička ispitivanja (AAU02, ADE04, AJP01 i AUS01) su u skladu s gore opisanim rezultatima. Imatinib u kombinaciji s indukcijskom kemoterapijom (vidjeti Tablicu 4) rezultira postizanjem potpunog hematološkog odgovora od 93% (147 od 158 procijenjena bolesnika) i velikog

citogenetskog odgovora od 90% (19 od 21 bolesnika koji se mogu procijeniti). Potpuni molekularni odgovor postignut je u 48% (49 od 102 procijenjena bolesnika). Preživljenje bez bolesti (eng. *disease-free survival*, DFS) i ukupno preživljenje (eng. *overall survival*, OS) stalno su premašivali jednu godinu te su bili superiorni nad prethodnim kontrolama (DFS $p < 0,001$; OS $p < 0,0001$) u dva klinička ispitivanja (AJP01 i AUS01).

Tablica 4. Režim kemoterapije korišten u kombinaciji s imatinibom

Studija 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) dan 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
Studija 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; Prednizon 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; Metilprednizolon 40 mg intratekalno, dani 1, 8, 15, 22
Konsolidacija (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 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, dan 1; Metilprednizolon 40 mg intratekalno, dan 1
Studija 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; Vindezin 3 mg/m ² i.v., dan 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h), dan 1; Etopozid 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
Studija 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; Vinkristin 1,3 mg/m ² i.v., dani 1, 8, 15, 21; Prednizon 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; Prednizolon 60 mg/m ² peroralno, dani 1-5
Studija AUS01	
Indukcijsko-konsolidacijska terapija	Hiper-CVAD režim: 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 i 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 kroz 13 mjeseci; Prednizolon 200 mg peroralno, 5 dana mjesečno kroz 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 su 93 pedijatrijska, adolescentna i mlada odrasla bolesnika (u dobi od 1 do 22 godine) s Ph+ ALL bila uvrštena 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; kohorta 1 primala je najmanji intenzitet, a kohorta 5 primala je 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 preživljenja 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 preživljenje u kohorti 5 bilo je 83,6% u usporedbi s 44,8% u kontrolnoj kohorti. 20 od 50 (40%) bolesnika u kohorti 5 dobilo je transplantatirane hematopoetske matične stanice.

Tablica 5. Režim kemoterapije korišten u kombinaciji s imatinibom u ispitivanju I2301

Konsolidacijska terapija 1 (3 tjedna)	VP-16 (100 mg/ m ² /dan, i.v.): dani 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m ² /dan, i.v.): dani 1-5 MESNA (360 mg/m ² /doza svaka 3h, x 8 doza/dan, i.v.): dani 1-5 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 6-15 ili do porasta ABN (apsolutni broj neutrofila) > 1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti i.t. Metotreksat (prilagođen dobi): SAMO na dan 1 trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dan 8,15
Konsolidacijska terapija 2 (3 tjedna)	Metotreksat (5 g/m ² kroz 24 sata, i.v.): dan 1 Leucovorin (75 mg/m ² 36. sat, i.v.; 15 mg/ m ² i.v. ili p.o. svakih 6h x 6 doza)iii: dani 2 i 3 Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dan 1 ARA-C (3 g/ m ² /doza svakih 12 h x 4, i.v.): dani 2 i 3 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 4-13 ili do porasta ABN > 1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti

Reindukcijska terapija 1 (3 tjedna)	<p>VCR (1,5 mg/ m²/dan, i.v.): dani 1, 8 i 15 DAUN (45 mg/ m²/dan bolus, i.v.): dani 1 i 2 CPM (250 mg/ m²/doza svakih 12h x 4 doze, i.v.): dani 3 i 4 PEG-ASP (2500 IU/ m², i.m.): dan 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 5-14 ili do porasta ABN >1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti</p> <p>Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 15 DEX (6 mg/ m²/dan, p.o.): dani 1-7 i 15-21</p>
Intenzifikacijska terapija 1 (9 tjedna)	<p>Metotreksat (5 g/ m² tijekom 24 sata, i.v.): dani 1 i 15 Leucovorin (75 mg/ m² 36. sat, i.v.; 15 mg/ m² i.v. ili p.o. svakih 6h x 6 doza)iii: dani 2, 3, 16 i 17 Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 22 VP-16 (100 mg/ m²/dan, i.v.): dani 22-26 CPM (300 mg/ m²/dan, i.v.): dani 22-26 MESNA (150 mg/ m²/dan, i.v.): dani 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 27-36 ili do porasta ABN >1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti</p> <p>ARA-C (3 g/ m², q12h, i.v.): dani 43, 44 L-ASP (6000 IU/ m², i.m.): dan 44</p>
Reindukcijska terapija 2 (3 tjedna)	<p>VCR (1,5 mg/ m²/dan, i.v.): dani 1, 8 i 15 DAUN (45 mg/ m²/dan bolus, i.v.): dani 1 i 2 CPM (250 mg/ m²/doza svakih 12h x 4 doze, i.v.): dani 3 i 4 PEG-ASP (2500 IU/ m², i.m.): dan 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 5-14 ili do porasta ABN >1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti</p> <p>Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 15 DEX (6 mg/ m²/dan, p.o.): dani 1-7 i 15-21</p>
Intenzifikacijska terapija 2 (9 tjedna)	<p>Metotreksat (5 g/ m² kroz 24 sata, i.v.): dani 1 i 15 Leucovorin (75 mg/ m² 36. sat, i.v.; 15 mg/ m² i.v. ili p.o. svakih 6h x 6 doza)iii: dani 2, 3, 16 i 17 Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 22 VP-16 (100 mg/ m²/dan, i.v.): dani 22-26 CPM (300 mg/ m²/dan, i.v.): dani 22-26 MESNA (150 mg/ m²/dan, i.v.): dani 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 27-36 do porasta ABN >1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti</p> <p>ARA-C (3 g/ m², svakih 12h, i.v.): dani 43, 44 L-ASP (6000 IU/ m², i.m.): dan 44</p>
Održavanje (8-tjedni ciklusi) Ciklusi 1–4	<p>MTX (5 g/ m² tijekom 24 sata, i.v.): dan 1 Leucovorin (75 mg/ m² 36. sat, i.v.; 15 mg/ m² i.v. ili p.o. svakih 6h x 6 doza)iii: dani 2 i 3 Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1, 29 VCR (1,5 mg/ m², i.v.): dani 1, 29 DEX (6 mg/ m²/dan p.o.): dani 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/ m²/dan, p.o.): dani 8-28 Metotreksat (20 mg/ m²/tjedan, p.o.): dani 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/ m², i.v.): dani 29-33 CPM (300 mg/ m², i.v.): dani 29-33 MESNA i.v. dani 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 34-43</p>

Održavanje (8-tjedni ciklusi) Ciklus 5	Kranijalno zračenje (samo blok br. 5) 12 Gy u 8 frakcija za sve bolesnike koji su CNS1 i CNS2 u trenutku dijagnoze 18 Gy u 10 frakcija za sve bolesnike koji su CNS3 u trenutku dijagnoze VCR (1,5 mg/ m ² /dan, i.v.): dani 1, 29 DEX (6 mg/ m ² /dan, p.o.): dani 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/ m ² /dan, p.o.): dani 11-56 (Uskraćivanje 6-MP tijekom 6-10 dana kranijalnog zračenja s početkom na dan 1 ciklusa 5. Započnite sa 6-MP 1. dana nakon završetka kranijalnog zračenja.) Metotreksat (20 mg/ m ² /tjedan, p.o.): dani 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Održavanje (8-tjedni ciklusi) Ciklusi 6-12	VCR (1,5 mg/ m ² /dan, i.v.): dani 1, 29 DEX (6 mg/ m ² /dan, p.o.): dani 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/ m ² /dan, p.o.): dani 1-56 Metotreksat (20 mg/ m ² /tjedan, p.o.): dani 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = faktor stimulacije rasta granulocita, VP-16 = etopozid, MTX = metotreksat, i.v. = intravenozno, s.c. = supkutano, i.t. = intratekalo, p.o. = peroralno, i.m. = intramuskularno, 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-merkaptotetan sulfonat natrij, iii= ili dok razina MTX nije < 0,1 µM, Gy= Gray

AIT07 ispitivanje bilo je multicentrično otvoreno, randomizirano ispitivanje faze II/III koje je obuhvaćalo 128 bolesnika (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 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 liječeno je 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 kretalo 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

Iskustvo s imatinibom u ovoj indikaciji je vrlo ograničeno te se temelji na hematološkom i citogenetskom odgovoru. Ne postoje kontrolirana klinička ispitivanja koja pokazuju kliničku korist ili povećano preživljenje. Provedeno je jedno otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze II (studija B2225) za ispitivanje imatiniba u raznim populacijama bolesnika koji imaju bolesti opasne po život vezane uz Abl, Kit ili PDGFR protein tirozin kinaze. Ovo je kliničko ispitivanje uključivalo 7 bolesnika s MDS/MPD koji su liječeni imatinibom 400 mg dnevno. Tri bolesnika imala su potpuni hematološki odgovor (CHR), a jedan bolesnik je imao djelomičan hematološki odgovor (PHR). U vrijeme početne analize, u tri od četiri bolesnika s utvrđenom PDGFR preraspodjelom gena razvio se hematološki odgovor (2 CHR i 1 PHR). Starost tih bolesnika se kretala od 20 do 72 godine. Proveden je opservacijski registar (ispitivanje L2401) da bi se prikupili podaci o dugoročnoj sigurnosti primjene i djelotvornosti u bolesnika s mijeloproliferativnim novotvorinama s PDGFR- 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 do 400 mg) i medijanom vremena trajanja od 7,2 godine (raspon od 0,1 do 12,7 godina). Zbog opservacijske prirode ovog registra, podaci hematološke, citogenetske i molekularne procjene bili su dostupni za 22, 9 odnosno 17 od 23 uključena bolesnika. Uz konzervativnu pretpostavku da bolesnici kod kojih nedostaju podaci nisu odgovorili na terapiju, CHR je zabilježen u 20/23 (87%) bolesnika, CCyR u 9/23 (39,1%) bolesnika

odnosno MR (engl. *molecular response*) u 11/23 (47,8%) bolesnika. Kad se stopa odgovora računa u bolesnika s barem jednom valjanom procjenom, stopa odgovora za CHR, CCyR i MR bila je 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) odnosno 11/17 (64,7%).

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

Ne postoje kontrolirana ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s MDS/MPD-om. U 4 publikacije zabilježeno je pet (5) bolesnika s MDS/MPD-om povezanim s preraspodjelom PDGFR gena. Dob ovih bolesnika bila je u rasponu od 3 mjeseca do 4 godine, a imatinib se primjenjivao u dozi 50 mg dnevno ili su doze bile u rasponu od 92,5 do 340 mg/m² dnevno. Svi su bolesnici postigli potpuni hematološki odgovor, citogenetski odgovor i/ili klinički odgovor.

Klinička ispitivanja kod HES/KEL

Provedeno je jedno otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze II (studija B2225) za ispitivanje imatiniba u raznim populacijama bolesnika koji imaju bolesti opasne po život vezane uz Abl, Kit ili PDGFR protein tirozin kinaze. U tom kliničkom ispitivanju, 14 bolesnika s HES/KEL-om je liječeno imatinibom od 100 mg do 1000 mg dnevno. Dodatnih 162 bolesnika s HES/KEL-om, zabilježenih u 35 objavljenih prikaza slučajeva i serija slučajeva, primalo je imatinib u dozama od 75 mg do 800 mg dnevno. Citogenetske abnormalnosti procijenjene su u 117 bolesnika od ukupne populacije od 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 objavljena slučaja. Svih 65 bolesnika s pozitivnom FIP1L1-PDGFR α fuzijskom kinazom postiglo je CHR koji se održavao 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). Starost tih bolesnika kretala se od 25 do 72 godine. Dodatno, ispitivači su u prikazima slučajeva zabilježili i poboljšanja u simptomatologiji i drugim abnormalnostima disfunkcije organa. Poboljšanja su zabilježena u srčanom, živčanom tkivu, koži/potkožnom tkivu, dišnom sustavu/prsištu/sredoprstu, mišićno-koštanom/vezivnom tkivu/krvožilnom i probavnom organskom sustavu.

Ne postoje kontrolirana ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s HES/KEL. U tri publikacije zabilježena su tri bolesnika s HES i KEL povezanim s preraspodjelom PDGFR gena. Dob ovih bolesnika bila je u rasponu od 2 do 16 godina, a imatinib se primjenjivao u dozi 300 mg/m² dnevno ili dozama u rasponu od 200 do 400 mg dnevno. Svi su bolesnici postigli potpuni hematološki odgovor, potpuni citogenetski odgovor i/ili potpuni molekularni odgovor.

Klinička ispitivanja kod inoperabilnog i/ili metastazirajućeg GIST

U bolesnika s inoperabilnim ili metastazirajućim malignim gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST) provedeno je jedno otvoreno, randomizirano, nekontrolirano, multinacionalno ispitivanje faze II. U to je ispitivanje uključeno i randomizirano 147 bolesnika kako bi dnevno primali 400 mg ili 600 mg peroralno tijekom razdoblja do 36 mjeseci. Dob tih bolesnika kretala se od 18 do 83 godine, a imali su patološku dijagnozu Kit-pozitivnog malignog GIST 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 temeljila se 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 djelomičan odgovor s dužim liječenjem (medijan praćenja od 31 mjesec). Prosječno vrijeme do odgovora bilo 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 iznosila je 68%.

U dva klinička ispitivanja (ispitivanje B2222 i intergrupno ispitivanje S0033) dnevna doza imatiniba je povećana do 800 mg u bolesnika u 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 dnevno u bolesnika u kojih je došlo do progresije pri nižim dozama od 400 mg ili 600 mg dnevno ne utječe na sigurnosni profil imatiniba.

Klinička ispitivanja kod adjuvantnog liječenja GIST-a

U sklopu adjuvantnog liječenja, imatinib je ispitivan u multicentričnom, dvostruko slijepom, dugotrajnom placebo kontroliranom kliničkom ispitivanju faze III (Z9001) koje je uključivalo 773 bolesnika. Dob tih bolesnika se kretala od 18 do 91 godine. Uključeni bolesnici imali su histološku dijagnozu primarnog GIST 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 cilj 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 čimbenika: veličina tumora, mitotski indeks, lokacija

tumora. Podaci o mitotskom indeksu bili su dostupni za 556 od 713 bolesnika u populaciji planiranoj za liječenje (engl. *intention-to-treat*, ITT). Rezultati analize podskupine bolesnika razvrstane prema klasifikacijama rizika američkog Nacionalnog instituta za zdravstvo (engl. *National Institutes of Health*, NIH) i Instituta za patologiju američkih oružanih snaga (engl. *Armed Forces Institute of Pathology*, AFIP) prikazani su 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 analize preživljenja bez recidiva bolesti (RFS) 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 mjeseca
			imatinib vs placebo		imatinib vs placebo	
NIH	Niska	29,5	0/86 vs. 2/90	NP	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Srednja	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Visoka	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Vrlo niska	20,7	0/52 vs. 2/63	NP	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Niska	25,0	2/70 vs. 0/69	NP	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Srednja	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Visoka	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

* Potpuni period praćenja; NP – nije moguće procijeniti

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

Primarni ishod ispitivanja bilo je 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.

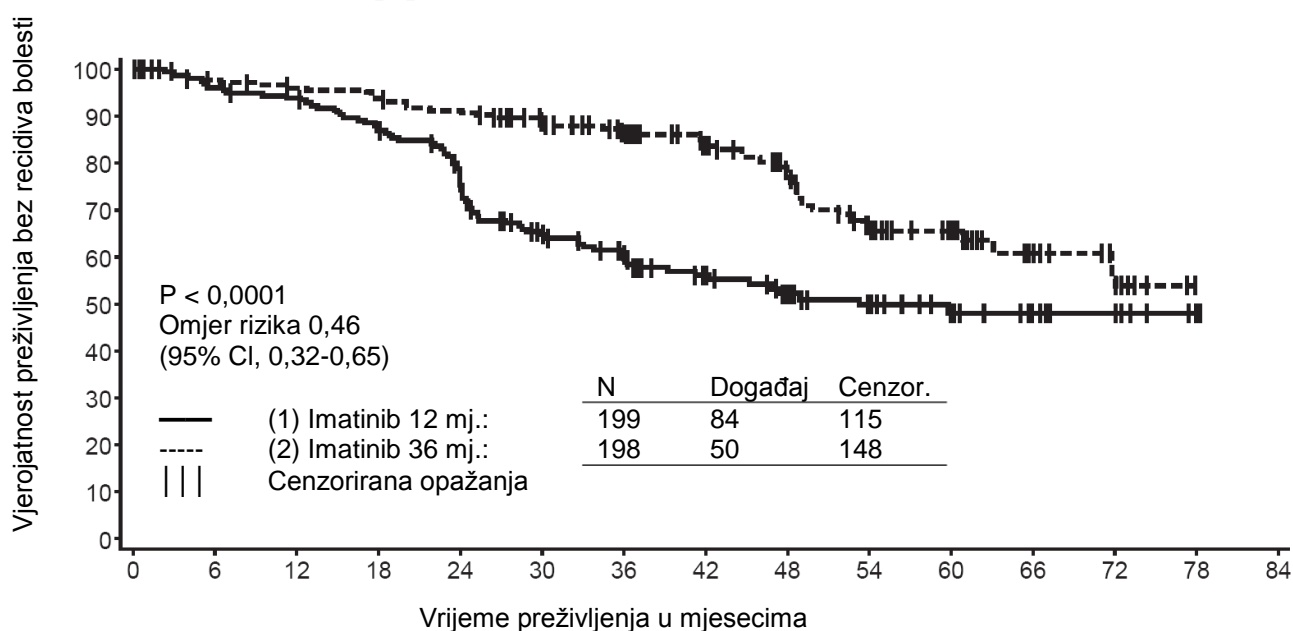
U ITT analizi koja uključuje cijelu populaciju ispitivanja je 36-mjesečno liječenje imatinibom bilo superiornije od 12-mjesečnog liječenja. U planiranoj analizi podskupine prema vrsti mutacije je omjer rizika za preživljenje bez recidiva bolesti kod 36-mjesečnog liječenja bolesnika s mutacijama na 11.

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)

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

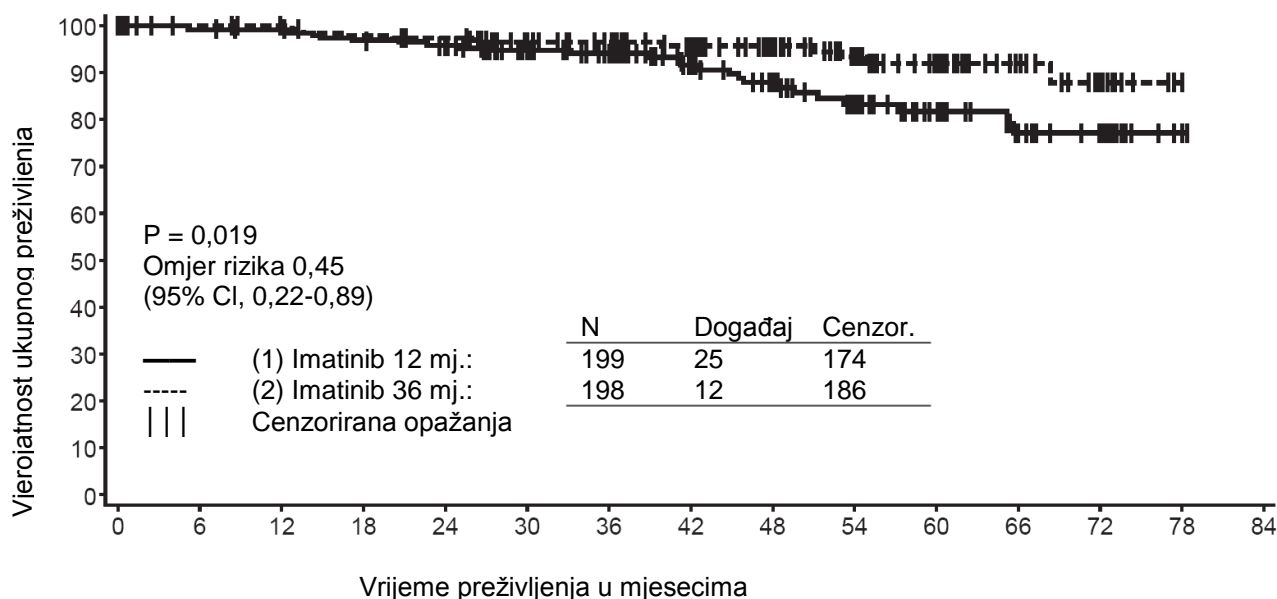
Slika 1 Kaplan-Meierova procjena preživljavanja bez recidiva bolesti kao primarnog ishoda (ITT populacija)



Broj bolesnika izloženih riziku: broj događaja

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

Slika 2 Kaplan-Meierova procjena ukupnog preživljenja (ITT populacija)



Broj bolesnika izloženih riziku: broj događaja

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

Ne postoje kontrolirana 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 i PDGFR mutacijama). Dob ovih bolesnika bila je u rasponu od 8 do 18 godina, a imatinib se primjenjivao u obje adjuvantne i metastatske postavbe pri rasponu doza od 300 do 800 mg dnevno. Za većinu pedijatrijskih bolesnika liječenih zbog GIST-a nedostaju podaci koji potvrđuju c-kit ili PDGFR mutacije koje su možda dovele do miješanih kliničkih ishoda.

Klinička ispitivanja kod DFSP

Provedeno je jedno otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze II (studija B2225) koje je uključivalo 12 bolesnika s DFSP-om liječenih imatinibom od 800 mg dnevno. Dob bolesnika s DFSP kretala se od 23 do 75 godina; DFSP je bio metastazirajući, lokalno recidivirajući nakon inicijalnog reseksijskog kirurškog zahvata te nije smatran podobnim za dodatni reseksijski 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 kasnije su postigla stanje bez bolesti uz pomoć kirurškog zahvata. Medijan trajanja terapije u studiji B2225 iznosio je 6,2 mjeseca, s maksimalnim trajanjem od 24,3 mjeseca. U 5 objavljenih prikaza slučajeva zabilježeno je dodatnih 6 bolesnika s DFSP-om liječenih imatinibom, s rasponom 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 dnevno. 5 bolesnika je imalo odgovor, 3 potpuni i 2 djelomični. Medijan trajanja liječenja u objavljenoj literaturi kretao se između 4 tjedna i više od 20 mjeseci. Translokacija t(17:22) [(q22;q13)] ili njezin genski proizvod bila je prisutna u gotovo svih bolesnika koji su odgovorili na liječenje imatinibom.

Ne postoje kontrolirana ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s DFSP. U 3 publikacije zabilježeno je pet (5) bolesnika s preraspodjelom DFSP i PDGFR gena. Dob ovih bolesnika bila je u rasponu od novorođenačke do 14 godina, a imatinib se primjenjivao u dozi 50 mg dnevno ili u rasponima doza od 400 do 520 mg/m² dnevno. Svi bolesnici postigli su djelomičan i/ili potpuni odgovor.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika imatiniba

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

Apsorpcija

Srednja apsolutna bioraspoloživost za imatinib je 98%. Između bolesnika je postojala velika varijabilnost u AUC razinama imatiniba u plazmi nakon jedne oralne doze. Kada im je doza dana uz obrok s velikim sadržajem masti, 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 bjelančevine 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 imatiniba. Vezanje N-demetiliranog metabolita na bjelančevine 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 pokazali su 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, hidroksiurea, norfloksacin, penicilin V), samo su eritromicin (IC_{50} 50 μ M) i flukonazol (IC_{50} 118 μ M) pokazali da inhibiraju metabolizam imatiniba u opsegu koji bi mogao biti klinički značajan.

Pokazalo se da je imatinib *in vitro* kompetitivni inhibitor supstrata markera za CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4/5. K_i vrijednosti u jetrenim mikrosomima čovjeka 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 5-fluorouracila ili 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 doziranje jedanput na dan primjereno. 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 jednom dnevno.

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 dnevno). Na temelju preliminarne 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 (leukocita) su dovele do smanjenja CL/f vrijednosti. No, te veze nisu dovoljno izražene da bi opravdale prilagođavanje doze. U toj bi populaciji bolesnika prisutnost metastaza u jetri mogla potencijalno dovesti do insuficijencije jetre i smanjenog metabolizma.

Farmakokinetika populacije

Na temelju analize farmakokinetike populacije u KML bolesnika, učinak dobi na volumen raspodjele bio je malen (povećanje od 12% u bolesnika starih > 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 prilagođavanje 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 peroralne primjene u pedijatrijskih bolesnika i u ispitivanjima faze I i faze II. Doziranje u djece od 260 odnosno 340 mg/m²/dan postiglo je istu izloženost, kao i doze od 400 mg i 600 mg u odraslih bolesnika. Usporedba vrijednosti 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 dnevno.

Na temelju farmakokinetičke analize zbirne populacije pedijatrijskih bolesnika s hematološkim poremećajima (KML, Ph+ALL ili drugim hematološkim poremećajima liječenim imatinibom), klirens imatiniba se povećava s povećanjem površine tijela (BSA). Nakon korekcije s obzirom na učinak tjelesne površine, ostali podaci demografije kao što su dob, tjelesna težina i indeks tjelesne mase nisu imale klinički značajan učinak na izloženost imatiniba. Analiza je potvrdila da je izloženost imatiniba u pedijatrijskih bolesnika koji su primali 260 mg/m² jednom dnevno (ne premašujući 400 mg jednom dnevno) ili 340 mg/m² jednom dnevno (ne premašujući 600 mg jednom dnevno) bila slična onoj u odraslih bolesnika koji su primali imatinib 400 mg ili 600 mg jednom dnevno.

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

Preklinički 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 bjelančevina i albumina. U jetri štakora nisu uočene histopatološke promjene. Teška toksičnost za jetru zapažena je u pasa koji su liječeni 2 tjedna, uz povišene jetrene enzime, hepatocelularnu nekrozu, nekrozu i hiperplaziju žučnih vodova.

Toksičnost za bubrege je uočena u majmuna koji su liječeni 2 tjedna, uz fokalnu mineralizaciju i dilataciju bubrežnih kanalića i tubularnu nefrozu. Povišene koncentracije ureje u krvi (BUN) i kreatinina zapažene su u nekoliko od tih životinja. U ispitivanju u 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 urin. Povećana stopa oportunističkih infekcija zapažena je kod dugotrajnog liječenja imatinibom.

U 39-tjednom ispitivanju na majmunima, NOAEL (razina kod koje se ne uočava štetan učinak) nije utvrđen pri najnižoj dozi od 15 mg/kg, koja iznosi približno jednu trećinu maksimalne doze za ljude od 800 mg temeljeno na veličini površine tijela. Rezultat liječenja u tih životinja bilo je pogoršanje malarijskih infekcija koje su 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) na klastogenost (abercija kromosoma) u prisutnosti metaboličke aktivacije. Dva međuproizvoda proizvodnog procesa, koji su također prisutni u gotovom lijeku, 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 od ≤ 20 mg/kg. Malo do umjereno smanjenje spermatogeneze također je zapaženo kod pasa pri oralnim dozama od ≥ 30 mg/kg. Kada su ženke štakora dobivale dozu tijekom 14 dana prije parenja pa sve do gestacijskog dana 6, nije bilo učinka na parenje ili na broj skotnih ženki. Pri dozi od 60 mg/kg, ženke štakora su imale značajan postimplantacijski gubitak fetusa te smanjeni broj živih fetusa. To nije uočeno pri dozama od ≤ 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 između postpartum dana 0 i 4. U F₁ potomstvu, pri istoj dozi, smanjile su se prosječne 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 fertilitnost, 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 tjemenih 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 najvišoj preporučenoj dozi od 340 mg/m². K tome, mortalitet je uočen u juvenilnih životinja (oko faze odbijanja) pri izloženosti koja je iznosila otprilike 2 puta prosječne izloženosti u djece pri najvišoj preporučenoj dozi od 340 mg/m².

U 2-godišnjem ispitivanju karcinogenosti u štakora primjena imatiniba od 15, 30 i 60 mg/kg/dan rezultirala je statistički značajnim smanjenjem dužine života mužjaka pri dozi od 60 mg/kg/dan i ženki pri dozi ≥ 30 mg/kg/dan. Histopatološko ispitivanje mrtvih životinja otkrilo je kardiomiopatiju (u 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, prepucijalne i klitorisne žlijezde, tanko crijevo, paratireoidne žlijezde, nadbubrežne žlijezde i ne-žljezdani dio želuca.

Papilom/karcinom žlijezde prepucija/klitorisa zabilježeni su pri dozama od 30 mg/kg/dan na više, što odgovara otprilike 0,5, odnosno 0,3 puta dnevne izloženosti u ljudi (temeljeno na AUC) pri dozi od 400 mg/dan, odnosno 800 mg/dan te 0,4 puta dnevne izloženosti u djece (temeljeno na AUC) pri dozi od 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.

Ne-neoplastička oštećenja koja nisu identificirana u prethodnim nekliničkim ispitivanjima javila su se kod kardiovaskularnog sustava, gušterače, endokrinih organa i zuba. Najvažnije promjene uključivale su hipertrofiju i dilataciju srca, što je dovelo do znakova insuficijencije srca u nekih životinja.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra

laktoza hidrat
kukuruzni škrob
hidroksipropilceluloza
celuloza, mikrokristalična
krospovidon
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijev stearat

Film ovojnica

poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid
Makrogol 3000
talk
željezov oksid, žuti (E172)
željezov oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

100 mg filmom obložene tablete:

Blister (PVC/PVDC//Al): 20, 30, 60, 90, 120, 180 filmom obloženih tableta.

Blister (PVC/PE/PVDC//Al): 20, 30, 60, 90, 120, 180 filmom obloženih tableta.

400 mg filmom obložene tablete:

Blister (PVC/PVDC//Al): 10, 30, 60, 90 filmom obloženih tableta.

Blister (PVC/PE/PVDC//Al): 10, 30, 60, 90 filmom obloženih tableta.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

Meaxin 100 mg filmom obložene tablete: HR-H-443418023

Meaxin 400 mg filmom obložene tablete: HR-H-756891398

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 12. ožujka 2013.

Datum posljednje obnove odobrenja: 30. srpnja 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

28. veljače 2023.