

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Plivatinib 100 mg filmom obložene tablete

Plivatinib 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Plivatinib 100 mg filmom obložene tablete su tamnožute do narančasto-smeđe, okrugle, filmom obložene tablete, promjera 9 mm, s utisnutim oznakama „IT“ i „1“, te s razdjelnom crtom na jednoj strani.

Plivatinib 400 mg filmom obložene tablete su tamnožute do narančasto-smeđe, duguljaste, filmom obložene tablete, dimenzija 20×10 mm, s utisnutim oznakama „IT“ i „4“, te s razdjelnom crtom na jednoj strani.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Plivatinib 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 ubrzanoj fazi, ili u blastičnoj krizi.
- odraslih i pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranom akutnom limfoblastičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+ ALL) uz kemoterapiju.
- odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim Ph+ ALL-om u obliku monoterapije.
- odraslih bolesnika s mijelodisplastičnim/mijeloproliferativnim bolestima (MDS/MPD) povezanim s preraspodjelom gena za receptor za faktor rasta koji potječe od trombocita (PDGFR).
- odraslih bolesnika s uznapredovalim hipereozinofilnim sindromom (HES) i/ili kroničnom eozinofilnom leukemijom (KEL) s FIP1L1-PDGFR α preraspodjelom.

Učinak Plivatiniba na ishod transplantacije koštane srži nije utvrđen.

Plivatinib je indiciran za:

- liječenje odraslih bolesnika s Kit (CD 117) pozitivnim inoperabilnim i/ili metastazirajućim malignim gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST).
- adjuvantno liječenje odraslih bolesnika s visokim rizikom od recidiva bolesti nakon resekcije Kit (CD117)-pozitivnog GIST-a. Bolesnici s niskim ili vrlo niskim rizikom od recidiva ne bi trebali primati adjuvantno liječenje.
- liječenje odraslih bolesnika s inoperabilnim dermatofibrosarkomom protuberans (DFSP) i odraslih bolesnika s rekurentnim i/ili metastazirajućim DFSP-om koji nisu podobni za kirurški zahvat.

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

4.2 Doziranje i način primjene

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

Za postizanje određenih doza (vidjeti niže navedenu preporuku doziranja), tablete od 100 mg i 400 mg mogu se prepoloviti.

Preporučenu dozu treba primjenjivati peroralno, 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 primijeniti jednom na dan, dok se dnevna doza od 800 mg treba primijeniti kao 400 mg dvaput na dan, ujutro i navečer.

Bolesnicima koji ne mogu progutati filmom obložene tablete, tablete se mogu dispergirati 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).

Doziranje za KML u odraslih bolesnika

Za odrasle bolesnike u kroničnoj fazi KML-a preporučena doza imatiniba iznosi 400 mg/dan. Kronična faza KML-a se definira kada su ispunjeni svi navedeni kriteriji: blasti u krvi i u koštanoj srži <15%, bazofili u perifernoj krvi <20%, trombociti >100 x 10⁹/l.

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

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

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

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

Doziranje za KML u djece

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

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

Doziranje za Ph+ ALL u odraslih bolesnika

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

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

Za odrasle bolesnike s recidivirajućim ili refraktornim Ph+ ALL-om, monoterapija imatinibom u dozi od 600 mg/dan je sigurna i učinkovita i može se davati 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 $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ na dan 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 imatiniba iznosi 400 mg/dan.

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

Doziranje za HES/KEL

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

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

Liječenje treba nastaviti dokle god bolesnik ima korist od liječenja.

Doziranje za GIST

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

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

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

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

Doziranje za DFSP

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

Prilagođavanje doze zbog nuspojava

Nehematološke nuspojave

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

Ako je povećanje bilirubina >3 x institucionalne gornje granice normale (IGGN), ili jetrenih transaminaza >5 x IGGN vrijednosti, primjenu imatiniba treba prekinuti sve dok se razine bilirubina ne vrate na vrijednost $<1,5$ x IGGN vrijednosti, a razine transaminaze na vrijednost $<2,5$ x IGGN vrijednosti. Tada se liječenje imatinibom može nastaviti uz sniženu dnevnu dozu. Dozu u odraslih treba sniziti s 400 mg na 300 mg, ili s 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 ili trombocitopenije, dozu se preporučuje smanjiti ili prekinuti primjenu lijeka, kao što je navedeno u donjoj tablici.

Prilagođavanje doze zbog neutropenije ili trombocitopenije:

HES/KEL (početna doza 100 mg)	ABN $<1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $<50 \times 10^9/l$	1. Obustaviti imatinib sve dok ABN ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i trombociti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Ponovno uvesti liječenje imatinibom u prijašnjoj dozi (tj. prije teške nuspojave).
Kronična faza KML-a MDS/MPD-a i GIST-a (početna doza 400 mg), HES/KEL (pri dozi od 400 mg)	ABN $<1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $<50 \times 10^9/l$	1. Ukinuti imatinib sve dok ABN ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i trombociti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Ponovno uvesti liječenje imatinibom u prijašnjoj dozi (tj. prije teške nuspojave). 3. U slučaju da je ABN ponovno $<1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $<50 \times 10^9/l$, treba ponoviti 1.korak i nastaviti primjenu imatiniba u smanjenoj dozi od 300 mg.
Pedijatrijska kronična faza KML-a (doza od 340 mg/m ²)	ABN $<1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $<50 \times 10^9/l$	1. Ukinuti imatinib sve dok ABN ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i trombociti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Ponovno uvesti liječenje imatinibom u prijašnjoj dozi (tj. prije teške nuspojave). 3. U slučaju da je ABN ponovno $<1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $<50 \times 10^9/l$, treba ponoviti 1.korak i nastaviti primjenu imatiniba u smanjenoj dozi od 260 mg/m².
Ubrzana faza KML-a i u blastična kriza, Ph ⁺ ALL (početna doza 600 mg)	^a ABN $<0,5 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $<10 \times 10^9/l$	1. Provjeriti je li citopenija povezana s leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži). 2. Ako citopenija nije povezana s leukemijom, dozu imatiniba treba smanjiti na 400 mg. 3. Ako citopenija potraje 2 tjedna, dozu dalje smanjiti na 300 mg. 4. Ako citopenija potraje 4 tjedna i još uvijek nije povezana s leukemijom, prekinuti primjenu imatiniba sve dok ABN ne bude $\geq 1 \times 10^9/l$ i trombociti $\geq 20 \times 10^9/l$, nakon toga nastaviti liječenje u dozi od 300 mg.
Pedijatrijska ubrzana faza KML-a i blastična kriza (početna doza 340 mg/m ²)	^a ABN $<0,5 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $<10 \times 10^9/l$	1. Provjeriti je li citopenija povezana s leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži). 2. Ako citopenija nije povezana s leukemijom, smanjiti dozu na 260 mg/m². 3. Ako citopenija potraje 2 tjedna, dozu dodatno smanjiti na 200 mg/m². 4. Ako citopenija potraje 4 tjedna i još uvijek nije povezana s leukemijom, prekinuti primjenu imatiniba sve dok ABN ne bude $\geq 1 \times 10^9/l$ i trombociti $\geq 20 \times 10^9/l$, nakon toga nastaviti liječenje dozom od 200 mg/m².
DFSP (doza od 800 mg)	ABN $<1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $<50 \times 10^9/l$	1. Ukinuti imatinib sve dok ABN ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i trombociti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Ponovno uvesti liječenje imatinibom u dozi od 600 mg. 3. U slučaju da je ABN ponovno $<1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $<50 \times 10^9/l$, treba ponoviti 1.korak i nastaviti primjenu imatiniba u smanjenoj dozi od 400 mg.

ABN = apsolutni broj neutrofila
^a javlja se nakon najmanje 1 mjeseca liječenja

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

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

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

Insuficijencija jetre

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

Klasifikacija poremećaja funkcije jetre:

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

GGN = institucionalna gornja granica normale

AST = aspartat-aminotransferaza

Insuficijencija bubrega

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

Starije osobe

Farmakokinetika imatiniba nije specifično ispitivana u starijih osoba. U kliničkim ispitivanjima koja su uključivala preko od 20% bolesnika, u dobi od 65 godina i više, nisu zapažene značajnije razlike u farmakokinetici vezane uz dob kod odraslih bolesnika. Za starije osobe nije potrebna posebna preporuka doziranja.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kada se imatinib primjenjuje istodobno s drugim lijekovima postoji mogućnost za interakcije lijekova. Potreban je oprez kada se imatinib uzima 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, borteomib, docetaksel, kvinidin) ili varfarinom i drugim derivatima kumarina (vidjeti dio 4.5.).

Istodobna primjena imatiniba i lijekova koji induciraju CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital ili *Hypericum perforatum*, poznat također kao gospina trava), može značajno smanjiti izloženost imatinibu, što potencijalno povećava rizik od neuspjeha liječenja. Stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu jakih CYP3A4 induktora i imatiniba (vidjeti dio 4.5.).

Hipotireoza

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

Hepatotoksičnost

Metabolizam imatiniba odvija se uglavnom preko jetre, dok se samo 13% izlučuje preko bubrega. U bolesnika s poremećajem funkcije jetre (blagi, umjereni ili teški), potrebno je pažljivo pratiti perifernu krvnu sliku i jetrene enzime (vidjeti 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.

Uz imatinib su uočeni slučajevi oštećenja jetre, uključujući zatajenje jetre i jetrenu nekrozu. Kada se imatinib kombinirao s režimima visokih doza kemoterapije otkriveno 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 praćenje jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.).

Retencija tekućine

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

Bolesnici sa srčanom bolešću

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

U bolesnika s hipereozinofilnim sindromom (HES) s okultnom infiltracijom HES stanica unutar miokarda, izolirani slučajevi kardiogenog šoka/disfunkcije lijeve klijetke bili su povezani s degranulacijom HES stanica po uvođenju terapije imatinibom. Zabilježena je reverzibilnost stanja uz primjenu sistemskih steroida, cirkulatornih potpornih mjera i privremeno ukidanje imatiniba. Budući da su srčane nuspojave zabilježene manje često uz imatinib, prije početka liječenja u HES/KEL populaciji, potrebno je uzeti u obzir pažljivu procjenu omjera koristi i rizika od liječenja imatinibom.

Mijelodisplastične/mijeloproliferativne bolesti s preraspodjelom PDGFR gena mogu biti povezane s visokim razinama eozinofila. Stoga prije primjene imatiniba u bolesnika s HES/KEL-om i u bolesnika s MDS/MPD-om povezanim s visokim razinama eozinofila, potrebno je razmisliti o pregledu kod specijaliste kardiologa, uz obavljanje ehokardiograma i određivanje serumskog troponina. Ako je bilo što abnormalno, na početku terapije je potrebno razmisliti o kontrolnom pregledu kod specijaliste kardiologa

i profilaktičkoj primjeni sistemskih steroida (1-2 mg/kg) tijekom jednog do dva tjedna istodobno uz imatinib.

Gastrointestinalna krvarenja

U kliničkom ispitivanju s bolesnicima s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om zabilježena su 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 od bilo kojeg tipa krvarenja. Budući da je povećana vaskularizacija i sklonost krvarenju dio prirode i kliničkog tijeka GIST-a, u svih bolesnika mora se provoditi standardna praksa i postupci za kontrolu i liječenje krvarenja.

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

Sindrom lize tumora

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

Ponovna aktivacija hepatitisa B

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

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

Laboratorijske pretrage

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

U bolesnika koji se liječe imatinibom treba redovito kontrolirati funkciju jetre (transaminaze, bilirubin, alkalna fosfataza).

Čini se da je u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega izloženost imatinibu u plazmi viša od one u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, vjerojatno zbog povišene razine alfa-kiselog glikoproteina (AGP) u plazmi, proteina koji veže imatinib, u tih bolesnika. Bolesnici s oštećenjem bubrega moraju primiti najnižu početnu dozu. Bolesnike s teškim oštećenjem bubrega treba liječiti s oprezom. Doza se može smanjiti ako se ne podnosi (vidjeti dijelove 4.2. i 5.2.).

Dugotrajno liječenje imatinibom može biti povezano s klinički značajnim padom funkcije bubrega. Stoga, funkciju bubrega treba ispitati prije početka terapije imatinibom i pažljivo pratiti tijekom terapije, uz posebnu pozornost na one bolesnike koji posjeduju faktore rizika za bubrežnu disfunkciju. Ako se uoči bubrežna disfunkcija, potrebno je uvesti odgovarajući nadzor i liječenje u skladu sa standardnim smjernicama liječenja.

Pedijatrijska populacija

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

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Djelatne tvari koje mogu povećati koncentracije imatiniba u plazmi

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

Djelatne tvari koje mogu smanjiti koncentracije imatiniba u plazmi

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

Djelatne tvari čije bi koncentracije u plazmi imatinib mogao promijeniti

Imatinib povećava srednju vrijednost C_{max} i AUC simvastatina (CYP3A4 supstrat) za 2-, odnosno 3,5-puta, što ukazuje na to da imatinib inhibira CYP3A4. Zbog toga se preporučuje oprezno postupati pri istodobnoj primjeni imatiniba s CYP3A4 supstratima s uskim terapijskim prozorom (npr. ciklosporin, pimoizid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib,

docetaksel i kvinidin). Imatinib može povećati plazmatsku koncentraciju i drugih lijekova u plazmi koje metabolizira CYP3A4 (npr. triazolo-benzodiazepini, dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, određeni inhibitori HMG-CoA reduktaze odnosno statini, itd.).

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

Imatinib *in vitro* inhibira aktivnost CYP2D6 izoenzima citokroma P450 u koncentracijama koje su slične onima što utječu na djelovanje CYP3A4. Imatinib u dozi od 400 mg dvaput na dan imao je inhibitorni 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]). Čini se da prilagođavanje doze nije neophodno kada se imatinib istodobno primjenjuje s CYP2D6 supstratima. Međutim, savjetuje se oprez kod CYP2D6 supstrata s uskim terapijskim prozorom, poput metoprolola. U bolesnika liječenih metoprololom potrebno je razmisliti o kliničkom nadzoru.

In vitro, imatinib inhibira paracetamol O-glukuronidaciju s K_i vrijednosti od 58,5 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 obavljena tireoidektomija i koji primaju levotiroksin, izloženost levotiroksinu u plazmi može biti smanjena, kada se istodobno primjenjuje imatinib (vidjeti dio 4.4.). Stoga se preporučuje oprez. Međutim, mehanizam uočene interakcije trenutno nije poznat.

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

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

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

Trudnoća

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

Dojenje

Postoje ograničene informacije o distribuciji imatiniba u majčino mlijeko. Ispitivanja u dvije dojilje pokazala su da se i imatinib i njegov djelatni metabolit mogu distribuirati u majčino mlijeko. Omjer koncentracija u mlijeku i plazmi, ispitivan u jedne bolesnice, bio je 0,5 za imatinib i 0,9 za njegov metabolit, što upućuje na veću raspodjelu metabolita u mlijeko. Uzimajući u obzir kombiniranu koncentraciju imatiniba i njegovog 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 imatinibom.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nije bilo utjecaja na plodnost mužjaka i ženki štakora, iako su uočeni učinci na reproduktivne parametre (vidjeti dio 5.3). Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima koji primaju imatinib o njegovom učinku na plodnost i gametogenezu. Bolesnici koji se liječe imatinibom, a zabrinuti su radi svoje plodnosti, 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 u radu sa strojevima.

4.8 Nuspojave

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

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

Kod svih indikacija su nuspojave bile slične, uz dvije iznimke. U KML bolesnika uočen je veći postotak mijelosupresije nego u bolesnika s GIST-om, što je vjerojatno uzrokovano osnovnom bolešću. U ispitivanju s bolesnicima s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om, u 7 (5%) bolesnika nastupilo je GI krvarenje CTC stupnja 3/4 (3 bolesnika), intratumarsko krvarenje (3 bolesnika) ili oboje (1 bolesnik). Uzrok GI krvarenja mogle bi biti lokacije GI tumora (vidjeti dio 4.4). Gastrointestinalno i tumorsko krvarenje može biti ozbiljno, a katkada i smrtonosno. Najčešće zabilježene nuspojave ($\geq 10\%$), koje su povezane s primjenom lijeka, bile su u obje situacije blaga mučnina, povraćanje, proljev, bol u trbuhu, umor, bol u mišićima, grčevi u mišićima i osip. U svim su ispitivanjima površinski edemi bili čest nalaz, a opisani su u prvom redu kao periorbitalni edemi ili kao edemi donjih ekstremiteta. No, ti su edemi rijetko bili teški te se mogu liječiti diureticima, drugim suportivnim mjerama ili smanjenjem doze imatiniba.

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

Razne se nuspojave, kao što su pleuralni izljev, ascites, plućni edem i brzo dobivanje na težini sa ili bez površinskih edema, mogu zajednički opisati kao „retencija tekućine“. Te se reakcije obično mogu liječiti privremenim prestankom primjene imatiniba te primjenom diuretika i drugih odgovarajućih suportivnih mjera. No, neke od tih reakcija mogu biti ozbiljne ili opasne po život, pa je nekoliko bolesnika s blastičnom krizom umrlo s kompleksnom kliničkom anamnezom pleuralnog izljeva, kongestivnog zatajenja srca i zatajenja bubrega. U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima nije bilo posebnih nalaza o sigurnosti primjene.

Nuspojave

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

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

Nuspojave i njihove učestalosti navedene su u Tablici 1.

Tablica 1 Tablični sažetak nuspojava

Infekcije i infestacije	
<i>Manje često</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nazofaringitis, pneumonija 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, hiperkalcijemija, hiperglikemija, hiponatrijemija
<i>Rijetko</i>	Hiperkalijemija, hipomagnezijemija
Psihijatrijski poremećaji	
<i>Često</i>	Nesanica
<i>Manje često</i>	Depresija, smanjeni libido, anksioznost
<i>Rijetko</i>	Konfuzno stanje
Poremećaji živčanog sustava	
<i>Vrlo često</i>	Glavobolja ²
<i>Često</i>	Omaglica, parestezija, poremećaj okusa, hipoestezija
<i>Manje često</i>	Migrena, pospanost, sinkopa, periferna neuropatija, poremećaj pamćenja, ishijalgija, sindrom nemirnih nogu, tremor, cerebralno krvarenje
<i>Rijetko</i>	Povišen intrakranijalni tlak, konvulzije, optički neuritis
<i>Nepoznato:</i>	Cerebralni edem*
Poremećaji oka	
<i>Često</i>	Edem kapaka, pojačano suzenje, konjunktivalno krvarenje, konjunktivitis, suhe oči, zamagljen vid
<i>Manje često</i>	Iritacija oka, bol u oku, orbitalni edem, krvarenje bjeloočnice, krvarenje mrežnice, blefaritis, makularni edem

<i>Rijetko</i>	Katarakta, glaukom, papiloedem
<i>Nepoznato:</i>	Krvarenje u staklasto tijelo*
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 pectoris, 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 sredoprsja	
<i>Često</i>	Dispneja, epistaksa, kašalj
<i>Manje često</i>	Pleuralni izljev ⁵ , faringolaringealna bol, faringitis
<i>Rijetko</i>	Pleuralna bol, plućna fibroza, plućna hipertenzija, plućno krvarenje
<i>Nepoznato:</i>	Akutno zatajenje disanja 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, suhoća 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, multiformni eritem, leukocitoklastični vaskulitis, Stevens-Johnsonov sindrom, akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP), pemfigus*
<i>Nepoznato:</i>	Sindrom palmoplantarne eritrodisestezije*, 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 mijalgiju ⁹ , artralgiu i 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, 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 je najčešće zabilježena u bolesnika s transformiranom KML-om i u bolesnika s GIST-om.

² Glavobolja je bila najčešća u GIST bolesnika.

³ Na temelju procjene bolesnik-godina, srčani događaji, uključujući kongestivno zatajenje srca, su bili češće uočeni u bolesnika s transformiranom KML-om nego u bolesnika s kroničnom 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-ubrzana faza i KML-blastična kriza).

⁵ Pleuralni izljev je češće zabilježen u bolesnika s GIST-om i u bolesnika s transformiranom KML-om (KML-ubrzana faza i KML-blastična kriza) nego u bolesnika s kroničnom KML-om.

⁶⁺⁷ Bol u trbuhu i gastrointestinalno krvarenje su najčešće uočeni u GIST bolesnika.

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 s njom povezani događaji bili su češće uočeni u bolesnika s KML-om nego u GIST bolesnika.

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

¹² Uključujući nodozni eritem.

Abnormalne vrijednosti laboratorijskih testova

Hematologija

Kod KML-a, citopenije su, osobito neutropenija i trombocitopenija, bile stalni nalaz u svim ispitivanjima, s naznakom da je učestalost veća uz visoke doze ≥ 750 mg (ispitivanje faze I). Međutim, pojava citopenija također je jasno ovisila o fazi bolesti, kod čega je učestalost neutropenije 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 ubrzanoj 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 $< 10 \times 10^9/l$) zabilježene 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 imatiniba ili prekidom liječenja, no u rijetkim slučajevima mogu dovesti i do trajnog ukidanja liječenja. U pedijatrijskih KML bolesnika, najčešće uočene toksičnosti bile su citopenije 3. ili 4. stupnja uključujući neutropeniju, trombocitopeniju i anemiju. One su se općenito javljale unutar prvih nekoliko mjeseci primjene lijeka.

U ispitivanju s bolesnicima s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om, anemije 3. stupnja zabilježene su u 5,4%, a 4. stupnja u 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. Ni u jednog se bolesnika nije javila trombocitopenija 4. stupnja. Do smanjenja broja leukocita (WBC) i broja neutrofila uglavnom je došlo tijekom prvih šest tjedana primjene lijeka, nakon čega su vrijednosti 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 liječenja (medijan trajanja tih epizoda bio je oko tjedan dana). Zbog abnormalnih laboratorijskih pokazatelja jetrene funkcije, liječenje je trajno ukinuto u manje od 1% bolesnika s KML-om. U bolesnika s GIST-om (studija B2222) zabilježen je porast razine ALT-a (alanin-aminotransferaza) 3. ili 4. stupnja u 6,8% slučajeva, a porast razine AST-a (aspartat-aminotransferaza) 3. ili 4. stupnja u 4,8% slučajeva. Povišenje bilirubina bilo je manje od 3%.

Bilo je slučajeva citolitičkog i kolestatskog hepatitisa i zatajenja jetre; neki su od njih završili smrtnim ishodom, uključujući jednog bolesnika koji je primao visoke doze 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 prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Iskustvo s dozama višim od preporučene terapijske doze je ograničeno. Zabilježeni su spontani i literaturni izolirani slučajevi predoziranja imatinibom. U slučaju predoziranja, bolesnika treba promatrati

i poduzeti odgovarajuće simptomatsko liječenje. Općenito, zabilježeni ishod u ovim slučajevima je bio „poboljšanje“ ili „oporavak“. Zabilježeni su sljedeći događaji s različitim rasponima doza:

Populacija odraslih osoba

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

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

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

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

Pedijatrijska populacija

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

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

Farmakodinamički učinci

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

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

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

Klinička ispitivanja kod kronične mijeloične leukemije

Učinkovitost imatiniba temelji se na općim hematološkim i citogenetskim stopama odgovora i 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.

Provedena su tri velika, internacionalna, otvorena, nekontrolirana klinička ispitivanja faze II u bolesnika s KML-om s pozitivnim Philadelphia (Ph+) kromosomom, u uznapredovaloj, blastičnoj ili ubrzanj 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). Jedno je veliko, otvoreno, multicentrično, internacionalno, randomizirano ispitivanje faze III provedeno u bolesnika s novodijagnosticiranim Ph+ KML-om. Osim toga, djeca su liječena u dva ispitivanja faze I i u jednom 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 ispitivanju faze III u odraslih bolesnika uspoređivalo se liječenje ili samo s jednim agensom - imatinibom ili s kombinacijom interferona-alfa (IFN) plus citarabina (Ara-C). Bolesnicima koji su pokazivali izostanak odgovora (izostanak potpunog hematološkog odgovora (CHR) nakon 6 mjeseci, porast vrijednosti WBC-a, nikakav veliki citogenetski odgovor (MCyR) nakon 24 mjeseca), gubitak odgovora (gubitak CHR-a ili MCyR-a) ili tešku nepodnošljivost liječenja, odobreno je da prijeđu u alternativni krak liječenja. Bolesnici u skupini liječenoj imatinibom primali su dozu od 400 mg/dan. U IFN kraku bolesnici su primali ciljanu dozu IFN-a od 5 MIU/m²/dan supkutano u kombinaciji sa supkutanim Ara-C u dozi od 20 mg/m²/dan tijekom 10 dana/mjesec.

Randomizirano je ukupno 1106 bolesnika, po 553 u svaku ispitnu skupinu. Početne karakteristike bile su dobro uravnotežene između obje skupine. Medijan dobi iznosio je 51 godinu (raspon 18-70 godina), pri čemu je 21,9% bolesnika bilo u dobi ≥ 60 godina. Muškaraca je bilo 59%, žena 41%; bolesnika bijele rase bilo je 89,9%, onih crne rase bilo je 4,7%. Sedam godina nakon uključivanja posljednjeg bolesnika, medijan trajanja prve linije liječenja bio je 82 mjeseca u imatinib skupini i 8 mjeseci u IFN skupini. Medijan trajanja druge linije liječenja imatinibom iznosio je 64 mjeseca. Sveukupno, prosječna vrijednost dnevne doze imatiniba dane bolesnicima koji su ga primali kao lijek prvog izbora iznosila je 406 ± 76 mg. Primarni ishod djelotvornosti u ispitivanju bilo je preživljenje bez progresije bolesti. Progresija je definirana kao bilo koji od sljedećih događaja: progresija u ubranu fazu ili blastičnu krizu, smrt, gubitak CHR-a ili MCyR-a, ili u bolesnika koji ne postižu CHR povećanje vrijednosti WBC-a unatoč odgovarajućem terapijskom liječenju. Veliki citogenetski odgovor, hematološki odgovor, molekularni odgovor (procjena minimalnog zaostatka bolesti), vrijeme do ubrane faze ili blastične krize i preživljenje, glavni su sekundarni ishodi. Odgovori su prikazani u Tablici 2.

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

Imatinib	IFN+Ara-C
----------	-----------

(Najbolje stope odgovora)	n=553	n=553
Hematološki odgovor		
Stopa CHR-a, n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[95% CI]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
Citogenetski odgovor		
Veliki odgovor, n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% CI]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
Potpuni CyR, n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Djelomični CyR, n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekularni odgovor**		
Veliki molekularni odgovor nakon 12 mjeseci (%)	153/305 = 50,2%	8/83 = 9,6%
Veliki molekularni odgovor nakon 24 mjeseca (%)	73/104 = 70,2%	3/12 = 25%
Veliki molekularni odgovor nakon 84 mjeseca (%)	102/116 = 87,9%	3/4 = 75%
* p<0,001, Fischerov egzaktni test ** postotci molekularnog odgovora se temelje na dostupnim uzorcima Kriteriji hematološkog odgovora (svi se odgovori moraju potvrditi nakon ≥4 tjedna): WBC <10x10⁹/l, trombociti u krvi <450x10⁹/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%) i minimalan (66-95%). Veći odgovor (0-35%) je kombinacija potpunih i djelomičnih odgovora. Kriteriji velikog molekularnog odgovora: u perifernoj krvi, sniženje ≥ 3 logaritma u količini Bcr-Abl transkripcija (mjereno kvantitativnom real-time PCR metodom pomoću reverzne transkriptaze) u odnosu na standardiziranu osnovnu vrijednost.		

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

Nakon 7 godina praćenja zabilježena su 93 slučaja (16,8%) progresije u skupini liječenoj imatinibom: 37 (6,7%) je uključivalo progresiju u ubranu fazu/blastičnu krizu, 31 (5,6%) gubitak MCyR-a, 15 (2,7%) gubitak CHR-a ili povećanje WBC-a i 10 (1,8%) smrtnih slučajeva koji nisu bili povezani s KML-om. Nasuprot tome, u skupini liječenoj kombinacijom IFN+Ara-C zabilježeno je 165 (29,8%) slučajeva, od kojih se 130 javilo tijekom prve linije liječenja IFN+Ara-C-om.

Procijenjena stopa bolesnika bez progresije bolesti u ubranu fazu ili blastičnu krizu nakon 84 mjeseca bila je značajno viša u skupini liječenoj imatinibom nego u onoj liječenoj IFN-om (92,5% u usporedbi s 85,1%, p<0,001). Godišnja stopa progresije u ubranu fazu ili blastičnu krizu smanjivala se s vremenom trajanja liječenja te je u četvrtoj i petoj godini iznosila manje od 1%. Procijenjena stopa preživljenja bez progresije nakon 84 mjeseca bila je 81,2% u skupini liječenoj imatinibom i 60,6% u kontrolnoj skupini (p<0,001%). Godišnje stope progresije bilo koje vrste, u skupini liječenoj imatinibom, također su se s vremenom smanjivale. Ukupno je u skupini liječenoj imatinibom umro 71 (12,8%) bolesnik, a u skupini liječenoj kombinacijom IFN+Ara-C 85 (15,4%) bolesnika. Nakon 84 mjeseca, procijenjeno ukupno preživljenje iznosilo je 86,4% (83, 90) u bolesnika randomiziranih na liječenje imatinibom, u usporedbi s 83,3% (80, 87) u skupini IFN+Ara-C (p=0,073, log-rang test). Na taj pokazatelj ishoda ovisan o vremenu izrazito je utjecala stopa prelaska iz skupine liječene kombinacijom IFN+Ara-C u skupinu liječenu imatinibom. Učinak liječenja imatinibom na preživljenje bolesnika s novodijagnosticiranom KML-om u kroničnoj fazi dalje je ispitivan u retrospektivnoj analizi gore navedenih podataka za liječenje

imatinibom zajedno s primarnim podacima drugog ispitivanja faze III koje je uključivalo bolesnike liječene kombinacijom IFN+Ara-C (n=325) prema jednakom planu ispitivanja. Ta je retrospektivna analiza pokazala nadmoć imatiniba nad IFN+Ara-C s obzirom na ukupno preživljenje ($p<0,001$); unutar 42 mjeseca, umrlo je 47 (8,5%) bolesnika liječenih imatinibom i 63 (19,4%) bolesnika liječenih kombinacijom IFN+Ara-C.

Stupanj citogenetskog odgovora i molekularnog odgovora imao je jasan učinak na dugotrajne ishode u bolesnika liječenih imatinibom. Među bolesnicima CCyR-om (ili s PCyR-om) nakon 12 mjeseci, bez progresije u ubranu fazu ili blastičnu krizu nakon 84 mjeseci bilo ih je otprilike 96% (93% PCyR-om), dok je među onima s MCyR-om nakon 12 mjeseci svega njih 81% bilo bez progresije do uznapredovale KML nakon 84 mjeseca ($p<0,001$ ukupno, $p=0,25$ između bolesnika s CCyR-om i onih s PCyR-om). U bolesnika sa smanjenjem Bcr-Abl transkripcija za najmanje 3 logaritma nakon 12 mjeseci, vjerojatnost zadržavanja stanja bez progresije u ubranu fazu/blastičnu krizu bila je 99% nakon 84 mjeseca. Slični nalazi su nađeni i na temelju analize pokazatelja nakon 18 mjeseci.

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

Kronična faza, neuspjeh interferona

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

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

Ubrzana faza

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

Primarna varijabla djelotvornosti bila je stopa hematološkog odgovora, koja je obuhvaćala potpuni hematološki odgovor, stanje bez dokazane leukemije (tj. klirens blasta iz koštane srži i krvi, no bez potpunog oporavka periferne krvi kao kod potpunih odgovora) ili kao vraćanje na kroničnu fazu KML-a. Potvrđeni hematološki odgovor postignut je u 71,5% bolesnika (Tablica 3).

Važno je napomenuti da je 27,7% bolesnika također postiglo i 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“). Početna doza kod prvih 37 bolesnika bila je 400 mg, a protokol je naknadno promijenjen tako da je dozvoljavao veće doziranje pa je ostalih 223 bolesnika započelo s dozom od 600 mg.

Primarna varijabla djelotvornosti bila je stopa hematološkog odgovora, koja je zabilježena bilo kao potpuni hematološki odgovor, stanje bez dokaza leukemije, ili kao povratak KML-a u kroničnu fazu, uz primjenu istih kriterija kao i kod ispitivanja u ubrzanoj fazi. U tom je ispitivanju hematološki odgovor postignut u 31% (36% u skupini prethodno neliječenih bolesnika, 22% u skupini prethodno liječenih bolesnika). Stopa odgovora bila je također viša u bolesnika liječenih dozom od 600 mg (33%) nego u onih liječenih dozom od 400 mg (16%, $p=0,0220$). Trenutna procjena medijana vrijednosti preživljenja prethodno neliječenih i liječenih bolesnika iznosila je 7,7, odnosno 4,7 mjeseci.

Limfatična blastična kriza

Ograničeni broj bolesnika uključen je u ispitivanja faze I ($n=10$). 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 liječenja IFN-om ($n=532$)	Studija 0109 40,5-mjesečni podaci, ubrzana faza ($n=235$)	Studija 0102 38-mjesečni podaci, mijeloična blastična kriza ($n=260$)
% bolesnika (CI _{95%})			
Hematološki odgovor ¹	95% (92,3-96,3)	71% (65,3-77,2)	31% (25,2-36,8)
Potpuni hematološki odgovor (CHR)	95%	42%	8%
Bez dokaza o leukemiji (NEL)	nije primjenjivo	12%	5%
Povratak u kroničnu fazu (RTC)	nije primjenjivo	17%	18%
Veliki citogenetski odgovor ²	65% (61,2-69,5)	28% (22,0-33,9)	15% (11,2-20,4)
Potpuni	53%	20%	7%
(Potvrđen ³) [95% CI]	(43%) [38,6-47,2]	(16%) [11,3-21,0]	(2%) [0,6-4,4]
Djelomični	12%	7%	8%

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

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

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

RTC: $<15\%$ blasta u KS-u i PK-u, $<30\%$ blasta+promijelocita u KS-u i PK-u, $<20\%$ bazofila u PK-u, bez ekstramedularne bolesti, osim u slezeni i jetri (samo ispitivanja 0102 i 0109)

KS = koštana srž; PK = periferna krv

²Kriteriji citogenetskog odgovora

Veliki odgovor obuhvaća potpuni i djelomični odgovor; potpuni (0% Ph+ metafaza), djelomični (1-35%)

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

Pedijatrijska populacija

Ukupno 26 pedijatrijskih bolesnika u dobi <18 godina s KML-om u kroničnoj fazi (n=11), s KML-om u blastičnoj krizi ili s Ph+ akutnim leukemijama (n=15) uključeno je u ispitivanje faze I s povišenjem doze. To je bila populacija koja je ranije intenzivno liječena, od kojih je u 46% bolesnika prethodno presađena koštana srž (BMT), a 73% je primalo polikemoterapiju. Bolesnici su primali imatinib u dozama od 260 mg/m²/dan (n=5), 340 mg/m²/dan (n=9), 440 mg/m²/dan (n=7) i 570 mg/m²/dan (n=5). Od 9 bolesnika s KML-om u kroničnoj fazi, za koje su bili dostupni podaci o citogenetici, u njih četvero (44%) postignut je potpuni, a u troje (33%) djelomičan citogenetski odgovor, dakle stopa MCyR-a iznosila je 77%.

Ukupno 51 pedijatrijski bolesnik s novodijagnosticiranom i neliječenom KML u kroničnoj fazi uključen je u otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze II s jednom ispitnom skupinom. Bolesnici su primali imatinib u dozi od 340 mg/m²/dan, bez prekida, ako nije bilo toksičnosti koja bi ograničavala doziranje. Imatinib je inducirao brz odgovor u bolesnika s novodijagnosticiranom bolešću, pri čemu je stopa CHR-a nakon 8 tjedana liječenja iznosila 78%. Visoku stopu CHR-a pratilo je i postizanje potpunog citogenetskog odgovora (CCyR) po stopi od 65%, što su rezultati usporedivi s onima dobivenima u odraslih bolesnika. Uz to, djelomičan je citogenetski odgovor postignut u 16%, pa je, dakle, stopa MCyR-a iznosila 81%. U većine bolesnika u kojih je postignut CCyR, taj je odgovor postignut za 3 do 10 mjeseci, a medijan vremena do postizanja odgovora, dobiven Kaplan-Meierovom metodom, iznosio je 5,6 mjeseci.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja imatiniba u bilo koje podskupine unutar pedijatrijske populacije s kroničnom mijeloičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (translokacija bcr-abl) (vidjeti dio 4.2. za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Klinička ispitivanja kod Ph+ ALL-a

Novodijagnosticirani Ph+ ALL

U kontroliranom kliničkom ispitivanju (ADE10) indukcije imatinibom u usporedbi s kemoterapijom u 55 novodijagnosticiranih bolesnika u dobi od 55 ili više godina, imatinib se davao kao monoterapija i inducirao je značajno više potpunih hematoloških odgovora nego kemoterapija (96,3% vs. 50%, p=0,0001). Kada se imatinib davao kao zadnji pokušaj liječenja bolesnicima koji nisu reagirali, ili su slabo reagirali na kemoterapiju, potpuni je hematološki odgovor postignut u njih 9 od 11 (81,1%). Taj je klinički učinak bio povezan i s izraženijim smanjenjem broja bcr/abl transkripcija u bolesnika liječenih

imatinibom, nego u onih koji su primali kemoterapiju nakon 2 tjedna liječenja ($p=0,02$). Svi su bolesnici primili imatinib i konsolidacijsku kemoterapiju (vidjeti Tablicu 4) nakon indukcije te su se razine bcr/abl transkripcije nakon 8 tjedana u obje skupine izjednačile. Kao što se i očekivalo s obzirom na dizajn ispitivanja, nisu uočene razlike u trajanju remisije, razdoblju bez bolesti i ukupnom preživljenju, premda je ishod u bolesnika s potpunim molekularnim odgovorom i minimalnom rezidualnom bolešću bio bolji s obzirom na trajanje remisije ($p=0,01$) i razdoblje bez bolesti ($p=0,02$).

Rezultati dobiveni u populaciji od 211 bolesnika s novodijagnosticiranom Ph⁺ ALL u četiri nekontrolirana klinička ispitivanja (AAU02, ADE04 i AUS01) u skladu su s gore navedenim rezultatima. Imatinibom u kombinaciji s indukcijom koja je provedena kemoterapijom (vidjeti Tablicu 4) postignuta je stopa potpunih hematoloških odgovora od 93% (u 147 od 158 procijenjenih bolesnika), te stopa velikog citogenetskog odgovora od 90% (u 19 od 21 bolesnika dostupnog za evaluaciju). Stopa potpunih molekularnih odgovora iznosila je 48% (49 od 102 procijenjenih bolesnika). Preživljenje bez bolesti (DFS) i ukupno preživljenje (OS) u dva su ispitivanja (AJP01 i AUS01) neprekidno bili duži od 1 godine i bili su superiorni nad prethodnim kontrolama (DFS, $p<0,01$; OS, $p<0,0001$).

Tablica 4 Režim kemoterapije korišten u kombinaciji s imatinibom

Studija ADE10	
Predfaza	DEX 10 mg/m ² oralno, 1. do 5. dan; CP 200 mg/m ² iv. 3, 4. i 5. dan; MTX 12 mg intratekalno 1. dan
Indukcija remisije	DEX 10 mg/m ² oralno 6. do 7. i 13. do 16. dan; VCR 1 mg iv. 7. i 14. dan; IDA 8 mg/m ² iv. (0,5 h) 7, 8, 14. i 15. dan; CP 500 mg/m ² iv. (1 h) 1. dan; Ara-C 60 mg/m ² iv. 22-25. i 29-32. dan
Konsolidacijska terapija I, III, V	MTX 500 mg/m ² iv. (24 h) 1. i 15. dan; 6-MP 25 mg/m ² oralno 1-20. dan
Konsolidacijska terapija II, IV	Ara-C 75 mg/m ² iv. (1 h) 1-5. dan; VM26 60 mg/m ² iv. (1 h) 1-5. dan;
Studija AAU02	
Indukcijska terapija (<i>de novo</i> Ph ⁺ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² iv. 1-3. i 15-16. dan; VCR ukupna doza 2 mg iv. 1, 8, 15. i 22. dan; CP 750 mg/m ² iv. 1. i 8. dan; Prednizon 60 mg/m ² oralno 1-7. i 15-21. dan; IDA 9 mg/m ² oralno 1-28. dan; MTX 15 mg intratekalno 1, 8, 15. i 22. dan; Ara-C 40 mg intratekalno 1, 8, 15. i 22. dan; Metilprednizolon 40 mg intratekalno 1, 8, 15. i 22. dan
Konsolidacija (<i>de novo</i> Ph ⁺ ALL)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 h iv. (3 h) 1-4. dan; Mitoksantron 10 mg/m ² iv. 3-5. dan; MTX 15 mg intratekalno 1. dan; metilprednizolon 40 mg intratekalno 1. dan
Studija ADE04	
Predfaza	DEX 10 mg/m ² oralno 1-5. dan; CP 200 mg/m ² iv. 3-5. dan; MTX 15 mg intratekalno 1. dan
Indukcijska terapija I	DEX 10 mg/m ² oralno 1-5. dan;

	VCR 2 mg iv. 6, 13. i 20. dan; Daunorubicin 45 mg/m ² iv. 6-7. i 13-14. dan
Indukcijska terapija II	CP 1 g/m ² iv. (1 h) 26. i 46. dan; Ara-C 75 mg/m ² iv. (1 h) 28-31. dan, 35-38. dan i 42-45. dan; 6-MP 60 mg/m ² oralno 26-46. dan
Konsolidacijska terapija	DEX 10 mg/m ² oralno 1-5. dan; Vindesin 3 mg/m ² iv. 1. dan; MTX 1,5 g/m ² iv. (24 h) 1. dan; Etopozid 250 mg/m ² iv. (1 h) 4+5. dan; Ara-C 2x2 g/m ² iv. (3 h, q 12 h) 5. dan

Studija AJP01

Indukcijska terapija	CP 1,2 g/m ² iv. (3 h) 1. dan; Daunorubicin 60 mg/m ² iv. (1 h) 1-3. dan; Vinkristin 1,3 mg/m ² iv. 1, 8, 15. i 21. dan; Prednizolon 60 mg/m ² /dan oralno
Konsolidacijska terapija	Naizmjenična kemoterapija: visokodozna kemoterapija MTX 1 g/m ² iv. (24 h) 1. dan i Ara-C 2 g/m ² iv. (q 12 h) 2-3. dan u 4 ciklusa
Održavanje	VCR 1,3 g/m ² iv. 1. dan; Prednizolon 60 mg/m ² oralno 1-5. dan

Studija AUS01

Indukcijsko-konsolidacijska terapija	Shema hiper-CVAD: CP 300 mg/m ² iv. (3 h, q 12 h) 1-3. dan; Vinkristin 2 mg iv. 4. i 11. dan; Doksorubicin 50 mg/m ² iv. (24 h) 4. dan; DEX 40 mg/dan 1-4. i 11-14. dan, naizmjenično s MTX 1 g/m ² iv. (24 h) 1. dan; Ara-C 1 g/m ² iv. (2 h, q 12 h) 2-3. dan (ukupno 8 ciklusa)
Održavanje	VCR 2 mg iv. na mjesec tijekom 13 mjeseci; Prednizolon 200 mg oralno 5. dan u mjesecu tijekom 13 mjeseci

Svi režimi liječenja uključuju primjenu steroida za profilaksu CNS-a

Ara-C: citozin arabinozid; CP: ciklofosamid; DEX: deksametazon; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: tenipozid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; iv.: intravenski

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju I2301 ukupno 93 djece, adolescenata i mladih odraslih osoba (u dobi od 1 do 22 godine) s Ph+ ALL bilo je uključeno u otvoreno, multicentrično, sekvencijsko kohortno, nerandomizirano ispitivanje faze III u kojem su primali imatinib (340 mg/m²/dan) u kombinaciji s intenzivnom kemoterapijom nakon indukcijskog liječenja. Imatinib je povremeno primjenjivan u kohortama 1- 5, uz progresivno produljenje i raniji početak primjene imatiniba od jedne do druge kohorte, pri čemu je kohorta 1 primala najmanji intenzitet, a kohorta 5 najveći intenzitet imatiniba (najdulje trajanje u danima kontinuiranog uzimanja dnevne doze imatiniba tijekom prvih ciklusa kemoterapije). Stalna svakodnevna izloženost imatinibu u ranoj fazi liječenja u kombinaciji s kemoterapijom dovela je u bolesnika iz kohorte 5 (n=50) do poboljšanja stope 4-godišnjeg preživljavanja bez događaja (EFS) u usporedbi s bolesnicima iz kontrolne kohorte (n=120), koji su primali standardnu kemoterapiju bez imatiniba (69,6% u odnosu na 31,6%). Procijenjeno 4-godišnje ukupno preživljavanje u bolesnika u kohorti 5 bilo je 83,6% u usporedbi s 44,8% u kontrolnoj kohorti. Od 50 bolesnika u kohorti 5, 20 (40%) ih je primilo transplantirane hematopoetske matične stanice.

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

Konsolidacijska terapija 1	VP-16 (100 mg/m ² /dan, i.v.): dani 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m ² /dan, i.v.): dani 1-5
----------------------------	---

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

Ciklusi 1–4	6 doza) iii: dani 2 i 3 Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1, 29 VCR (1,5 mg/m ² , 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 8-28 Metotreksat (20 mg/m ² /tjedan, p.o.): dani 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , i.v.): dani 29-33 CPM (300 mg/m ² , i.v.): dani 29-33 MESNA i.v., dani 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 34-43
Održavanje (8-tjedni ciklusi) Ciklus 5	Kranijalna iradijacija (Samo blok br. 5) 12 Gy u 8 frakcija za sve bolesnike koji imaju CNS1 i CNS2 u trenutku dijagnoze 18 Gy u 10 frakcija za bolesnike koji imaju CNS3 u trenutku dijagnoze VCR (1,5 mg/m 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 (Uskratiti 6-MP tijekom 6-10 dana kranijalne iradijacije dana 1, ciklusa 5. Započeti 6-MP 1-og dana nakon završetka kranijalne iradijacije.) Metotreksat (20 mg/m 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 = etoposid, MTX = metotreksat, i.v. = intravenski, SC = potkožno, i.t. = intratekalno, p.o. = oralno, i.m. = u mišić, ARA-C = citarabin, CPM = ciklofosfamid, VCR = vinkristin, DEX = deksametazon, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E.Coli L-ASP = L-asparaginaza, PEG-ASP = PEG asparaginaza, MESNA= natrijev 2-merkaptotetan sulfonat, iii= ili dok vrijednost MTX-a ne bude <0,1 µm, Gy= Gray

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

Recidivirajući ili refraktorni Ph+ ALL: Kada je imatinib samostalno korišten u bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim Ph+ ALL-om, rezultirao je s odgovorom u 53 od 411 procijenjenih bolesnika, sa stopom hematološkog odgovora od 30% (9% potpuni) i stopom većeg citogenetskog odgovora od 23%. (valja napomenuti da su 353 od 411 bolesnika liječena u programu s proširenim pristupom i da se nisu prikupljali podaci o primarnim odgovorima). Medijan vremena do progresije u cjelokupnoj se populaciji od 411 bolesnika s recidivirajućom/refraktornom Ph+ ALL-om kretao u rasponu 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 i nakon ponovne analize u koju su uključeni samo bolesnici u dobi od 55 godina i stariji.

Klinička ispitivanja kod MDS/MPD-a

Iskustvo s imatinibom u ovoj indikaciji je vrlo ograničeno te se temelji na hematološkom i citogenetskom odgovoru. Nema kontroliranih ispitivanja koja pokazuju kliničku korist ili povećano preživljenje. Provedeno je jedno otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze II (studija B2225) u kojemu se imatinib testirao u raznovrsnih populacija bolesnika koji pate od bolesti opasnih po život povezanih s Abl, Kit ili PDGFR protein tirozin kinazama. Ovo je ispitivanje uključivalo 7 bolesnika s MDS/MPD-om koji su primali imatinib u dozi od 400 mg na dan. Tri bolesnika imala su potpuni hematološki odgovor

(CHR), a jedan bolesnik je imao djelomičan hematološki odgovor (PHR). U vrijeme početne analize, hematološki je odgovor (2 CHR i 1 PHR) postignut u tri od četiri bolesnika s utvrđenom preraspodjelom PDGFR gena. Ti su bolesnici bili u dobi 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 je zabilježeno u 13 publikacija. 21 bolesnik primao je 400 mg imatiniba na dan, a preostala tri primala su niže doze. Preraspodjele PDGFR gena nađene su u 11 bolesnika, u 9 od njih postignut je CHR a u jednog PHR. Ti su bolesnici bili u dobi od 2 do 79 godina. U nedavno objavljenoj publikaciji, noviji podaci za 6 od tih 11 bolesnika pokazuju da su svi ostali u citogenetskoj remisiji (raspon 32-38 mjeseci). U istoj su publikaciji objavljeni i podaci o dugotrajnom praćenju 12 bolesnika s MDS/MPD-om i preraspodjelom PDGFR gena (5 bolesnika iz studije B2225). Ti su bolesnici primali imatinib tijekom vremena čiji medijan iznosi 47 mjeseci (raspon 24 dana do 60 mjeseci). U 6 tih bolesnika vrijeme praćenja sada već prelazi 4 godine. U 11 bolesnika brzo je postignut CHR; u desetero njih citogenetske abnormalnosti posve su nestale, a analiza RT-PCR pokazala je da se smanjio broj fuzijskih transkripcija ili su oni posve nestali. Hematološki i citogenetski odgovori održavali su se tijekom vremena čiji je medijan iznosio, redom, 49 mjeseci (raspon 19-60) i 47 mjeseci (raspon 16-59). Medijan preživljenja iznosio je 65 mjeseci od postavljanja dijagnoze (raspon 25-234). Primjena imatiniba bez genetske translokacije obično ne rezultira poboljšanjem.

Nema kontroliranih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s MDS/MPD-om. U 4 publikacije zabilježeno je pet (5) bolesnika s MDS/MPD-om povezanim s preraspodjelom gena za PDGFR. Dob tih bolesnika bila je u rasponu od 3 mjeseca do 4 godine, a imatinib se primjenjivao u dozi od 50 mg na dan ili dozama u rasponu od 92,5 do 340 mg/m² na dan. Svi su bolesnici postigli potpuni hematološki odgovor, citogenetski odgovor i/ili klinički odgovor.

Klinička ispitivanja kod HES/KEL-a

Provedeno je jedno otvoreno, multicentrično, kliničko ispitivanje faze II (studija B2225) za ispitivanje imatiniba u raznim populacijama bolesnika koji pate od bolesti opasnih po život povezanih s Abl, Kit ili PDGFR protein tirozin kinazama. U tom je kliničkom ispitivanju 14 bolesnika s HES/KEL-om primalo 100 mg do 1000 mg imatiniba na dan. Dodatnih 162 bolesnika s HES/KEL-om, zabilježenih u 35 objavljenih prikaza slučajeva i serija slučajeva, primalo je imatinib u dozama od 75 mg do 800 mg na dan. Citogenetske abnormalnosti su procijenjene u 117 od ukupne populacije od 176 bolesnika. U 61 od tih 117 bolesnika identificirana je FIP1L1-PDGFR α fuzijska kinaza. U još tri publikacije dodatna su četiri HES bolesnika otkrivena kao FIP1L1-PDGFR α -pozitivni. Svih 65 bolesnika s pozitivnom FIP1L1-PDGFR α fuzijskom kinazom postiglo je CHR održan mjesecima (raspon od 1+ do 44+ mjeseci; izostavljen u trenutku izvještavanja). Kao što je zabilježeno u nedavnoj publikaciji, 21 od tih 65 bolesnika također je postigao potpunu molekularnu remisiju s medijanom praćenja od 28 mjeseci (raspon 13-67 mjeseci). Ti su bolesnici bili u dobi od 25 do 72 godine. Uz to, istraživači su u prikazima slučajeva objavili i poboljšanja u simptomatologiji i drugim abnormalnostima disfunkcije organa. Poboljšanja su zabilježena u srčanom, živčanom, koži/potkožnom tkivu, dišnom/prsišta/sredoprsju, mišićno-koštanom/vezivnom tkivu/krvožilnom i probavnom organskom sustavu.

Nema kontroliranih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s HES/KEL-om. U 3 publikacije zabilježena su tri (3) bolesnika s HES-om i KEL-om povezanim s preraspodjelom gena za PDGFR. Dob tih bolesnika bila je u rasponu od 2 do 16 godina, a imatinib se primjenjivao u dozi od 300 mg/m² na dan ili u dozama u rasponu od 200 do 400 mg na dan. Svi su bolesnici postigli potpuni hematološki odgovor, potpuni citogenetski odgovor i/ili potpuni molekularni odgovor.

Klinička ispitivanja kod inoperabilnog i/ili metastazirajućeg GIST-a

Jedno otvoreno, randomizirano, multinacionalno ispitivanje faze II provedeno je u bolesnika s inoperabilnim i/ili metastazirajućim zloćudnim gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST). U to je ispitivanje bilo uključeno i randomizirano 147 bolesnika kako bi na dan primali peroralno od 400 mg ili 600 mg u trajanju do 36 mjeseci. Ti su bolesnici bili u dobi od 18 do 83 godine i imali su patohistološku dijagnozu Kit-pozitivnog zloćudnog GIST-a koji je bio inoperabilni i/ili metastatski. Nakon pronalaska antigena, imunohistokemijska se analiza izvodila rutinski, antitijelima na Kit (A-4502, poliklonski antiserum kunića, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, Kalifornija) služeći se, metodom stvaranja kompleksa avidin-biotin-peroksidaze.

Primarni pokazatelj djelotvornosti bile su stope objektivnih odgovora. Tražilo se da tumor bude mjerljiv na barem jednom mjestu bolesti, a ocjena odgovora zasnivala se na kriterijima grupacije Southwestern Oncology Group (SWOG). Rezultati su navedeni u Tablici 6.

Tablica 6 Najbolji tumorski odgovor u ispitivanju STIB2222 (GIST)

	Sve doze (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Najbolji odgovor	
Potpuni odgovor	1 (0,7)
Djelomični odgovor	98 (66,7)
Stabilna bolest	23 (15,6)
Bolest u progresiji	18 (12,2)
Neprocijenjeno	5 (3,4)
Nepoznato	2 (1,4)

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

U dvije kliničke studije (studija B2222 i intergrupna studija S0033) dnevna se doza imatiniba povećavala do 800 mg u bolesnika u kojih je pri manjim dozama od 400 mg ili 600 mg nastupila progresija. Dnevna je doza povećana na 800 mg u ukupno 103 bolesnika; nakon povećanja doze, u 6 je bolesnika postignut djelomičan odgovor, a u 21 je postignuta stabilizacija bolesti te je ukupna klinička korist iznosila 26%. Na temelju dostupnih podataka o sigurnosti primjene, čini se da povećanje doze na 800 mg na dan, u bolesnika s progresijom bolesti pri nižim dozama od 400 mg ili 600 mg na dan, ne utječe na sigurnosni profil imatiniba.

Klinička ispitivanja kod adjuvantnog liječenja GIST-a

Kao adjuvantni lijek imatinib je ispitan u multicentričnom, dvostrukoslijepom, dugotrajnom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III (Z9001) u koje su bila uključena 773 bolesnika. Bolesnici su bili u dobi od 18 do 91 godine. Uključeni su bolesnici s histološkom dijagnozom primarnog GIST-a, s imunokemijski dokazanom ekspresijom Kit proteina i veličinom tumora ≥ 3 cm u najvećem promjeru, uz potpunu makroskopsku resekcijom primarnog GIST-a unutar 14-70 dana prije uključivanja u ispitivanje. Nakon resekcije primarnog GIST-a svaki je bolesnik randomiziran u jednu od dviju skupina: imatinib 400 mg/dan ili odgovarajući placebo tijekom jedne godine.

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

Imatinib je značajno produžio preživljenje bez recidiva bolesti te je 75% bolesnika bilo bez recidiva nakon 38 mjeseci u skupini koja je primala imatinib, u odnosu na 20 mjeseci u skupini koja je primala placebo (95% CIs, redom, [30 – nemjerljivo] i [14 – nemjerljivo]); (omjer rizika = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Nakon jedne godine ukupno preživljenje bez recidiva bolesti je bilo značajno povoljnije u skupini koja je primala imatinib (97,7%) nego u skupini koja je primala placebo (82,3%), ($p < 0,0001$). Rizik od recidiva bolesti stoga je, u usporedbi s placebom, smanjen za oko 89% (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 pokazatelja: veličine tumora, mitotskog indeksa i lokacije tumora. Podaci o mitotskom indeksu bili su dostupni za 556 od 773 bolesnika u populaciji planiranoj za liječenje (ITT; eng. *intention-to-treat*). Rezultati analize podskupine bolesnika razvrstane prema klasifikacijama rizika američkog Nacionalnog instituta za zdravstvo (NIH - National Institutes of Health) i Instituta za patologiju američkih oružanih snaga (AFIP - Armed Forces Institute of Pathology) su prikazani u Tablici 7. U skupinama s niskim ili vrlo niskim rizikom nije uočena korist. Nije uočeno da bi liječenje povećavalo ukupno preživljenje.

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

Kriterij rizika	Razina rizika	% bolesnika	Broj događaja/ broj bolesnika	Ukupni omjer rizika (95% CI)*	Stope preživljenja bez recidiva bolesti (RFS-a) (%)	
			Imatinib vs. placebo		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 mitozā >5/50 u vidnom polju mikroskopa pri velikom povećanju (HPF, engl. *high power fields*); ili promjer tumora >10 cm i bilo koji broj mitozā ili tumor bilo koje veličine s brojem mitozā >10/50 HPF ili ruptura tumora u peritonealnu šupljinu. Ukupno 397 bolesnika pristalo je sudjelovati i biti randomizirano u kliničkom ispitivanju (199 bolesnika u 12-mjesečnoj skupini i 198 bolesnika u 36-mjesečnoj skupini), pri čemu je medijan starosti bio 61 godina (raspon od 22 do 84 godina). Medijan vremena praćenja bio je 54 mjeseca (od datuma randomizacije do završetka prikupljanja podataka), pri čemu je od randomizacije prvog bolesnika do završetka prikupljanja podataka prošlo 83 mjeseca.

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

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

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

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

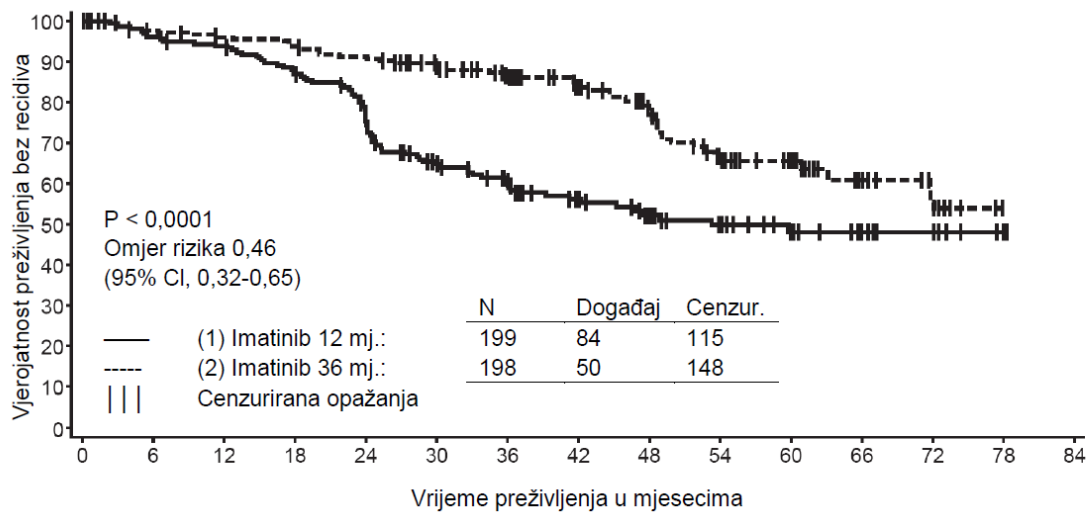
U skupini s 12-mjesečnim liječenjem umrlo je ukupno 25 bolesnika, a u skupini s 36-mjesečnim liječenjem 12.

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

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

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

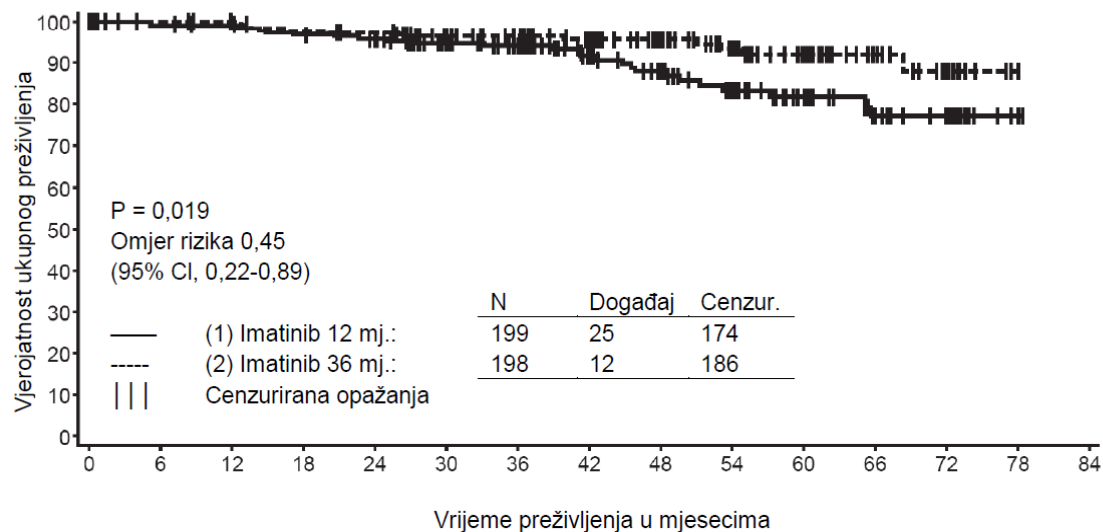
Slika 1 Kaplan-Meierova procjena preživljenja bez recidiva bolesti kao primarnog ishoda (ITT populacija)



Broj izloženih riziku : broj događaja

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

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



Broj izloženih riziku : broj događaja

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

Nema kontroliranih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s c-Kit pozitivnim GIST-om. U 7 publikacija zabilježeno je sedamnaest (17) bolesnika s GIST-om (sa ili bez Kit ili PDGFR mutacija). Dob tih bolesnika bila je u rasponu od 8 do 18 godina, a imatinib se primjenjivao kao adjuvantno liječenje i za liječenje metastaza u dozama od 300 do 800 mg na dan. Većina pedijatrijskih bolesnika liječenih zbog GIST-a nije imala podatke koji bi potvrdili c-Kit ili PDGFR mutacije koje su možda dovele do miješanih kliničkih ishoda.

Klinička ispitivanja kod DFSP-a

Provedeno je jedno otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze II (studija B2225), u koje je bilo uključeno i 12 bolesnika s DFSP-om liječenih imatinibom u dozi od 800 mg/dan. Bolesnici su bili u dobi od 23 do 75 godina; DFSP je bio metastazirajući, lokalno recidivirajući, nakon prve resekcijske operacije, u vrijeme uključivanja bolesnika u studiju ocijenjen neprikladnim za novu resekcijsku operaciju. Primarni dokaz djelotvornosti temeljio se na stopama objektivnog odgovora. Od 12 uključenih bolesnika, 9 ih je imalo odgovor na liječenje, jedan je odgovor bio potpun, 8 je bilo djelomičnih. Tri bolesnika s djelomičnim odgovorom su kasnije postigla stanje bez bolesti uz pomoć kirurškog zahvata. Medijan trajanja liječenja u studiji B2225 iznosio je 6,2 mjeseca, a najduže razdoblje liječenja bilo je 24,3 mjeseca. U 5 objavljenih prikaza slučajeva zabilježeno je dodatnih 6 bolesnika s DFSP-om, liječenih imatinibom, s rasponom starosti od 18 mjeseci do 49 godina. Odrasli bolesnici opisani u literaturi liječeni su dozom od 400 mg (4 slučaja) ili dozom od 800 mg (1 slučaj) imatiniba na dan. Pet (5) je bolesnika odgovorilo na liječenje, od toga su tri (3) odgovora bila kompletna a dva (2) djelomična. Medijan trajanja liječenja u objavljenoj je literaturi kretao se od 4 tjedna do više od 20 mjeseci. U gotovo svih bolesnika koji su odgovorili na liječenje imatinibom bila je prisutna translokacija t(17;22)(q22;q13) ili njezin genski proizvod.

Nema kontroliranih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s DFSP-om. U 3 publikacije zabilježeno je pet (5) bolesnika s DFSP-om i preraspodjelom PDGFR gena. Dob tih bolesnika bila je u rasponu od novorođenčadi do 14 godina, a imatinib se primjenjivao u dozi od 50 mg na dan ili u dozama u rasponu od 400 do 520 mg/m² na dan. Svi su bolesnici postigli djelomičan i/ili potpun odgovor.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika imatiniba

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

Apsorpcija

Srednja apsolutna bioraspoloživost imatiniba je 98%. Postojala je velika varijabilnost u AUC razinama imatiniba u plazmi nakon jedne oralne doze između bolesnika. Kad im je doza dana uz obrok s visokim sadržajem masti, brzina apsorpcije imatiniba se minimalno smanjila (11% smanjenje vrijednosti C_{max} , i produženje t_{max} produženo za 1,5 sat), uz malo smanjenje AUC vrijednost (za 7,4%) u usporedbi kod stanja natašte. Učinak prethodnog gastrointestinalnog kirurškog zahvata na apsorpciju lijeka nije ispitan.

Distribucija

Kod klinički značajnih koncentracija imatiniba vezanje na proteine plazme bilo je oko 95% na temelju u *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 ta taj metabolit u plazmi iznosi samo 16% AUC-a 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 su pokazali da je CYP3A4 bio glavni humani P450 enzim koji katalizira biotransformaciju imatiniba. Od skupine potencijalnih lijekova za istodobnu primjenu (acetaminofen, aciklovir, alopurinol, amfotericin, citarabin, eritromicin, flukonazol, hidroksiureja, norfloksacin,

penicilin V), samo su eritromicin ($IC_{50} = 50 \mu M$) i flukonazol ($IC_{50} = 118 \mu M$) pokazali da inhibiraju metabolizam imatiniba što bi moglo biti klinički značajno.

In vitro se pokazalo se da je imatinib kompetitivni inhibitor supstrata markera za CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4/5. Vrijednosti K_i u mikrosomima ljudske jetre iznosile su redom, 27, 7,5 i 7,9 $\mu mol/l$. Maksimalne koncentracije imatiniba u plazmi bolesnika iznose 2-4 $\mu mol/l$ te je slijedom toga moguća inhibicija metabolizma istodobno primijenjenih lijekova, posredovanog enzimima 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 je K_i vrijednost daleko viša nego što su očekivane razine imatiniba u plazmi bolesnika pa se prema tome ne očekuje nikava interakcija nakon istodobne primjene imatiniba s 5-fluorouracilom ili paklitakselom.

Eliminacija

Na temelju izlučivanja spoj(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 do 1000 mg imatiniba nakon peroralne primjene. Kinetika se nije mijenjala nakon ponovljenog doziranja, a akumulacija je bila 1,5-2,5 puta veća u stanju dinamičke ravnoteže kada je lijek doziran jednom na dan.

Farmakokinetika u bolesnika s GIST-om

U bolesnika s GIST-om je izloženost u stanju dinamičke ravnoteže bila 1,5 puta veća od one koja je zapažena u bolesnika s KML-om uz isto doziranje (400 mg na dan). Preliminarna analiza populacijske farmakokinetike u bolesnika s GIST-om pokazala je da su tri varijable (albumin, WBC i bilirubin) statistički značajno povezane s farmakokinetikom imatiniba. Smanjene vrijednosti albumina uzrokovale su smanjeni klirens (CL/f); a više razine WBC-a dovode do smanjenja CL/f vrijednosti. No ta povezanost nije dovoljno izražena, da bi upućivala na prilagođavanje doze. U te populacije bolesnika prisutnost metastaza u jetri mogla bi 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 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 i u pedijatrijskih bolesnika i u ispitivanjima faze I i faze II. Doziranje u djece od 260 odnosno 340 mg/m^2 /dan postiglo je istu izloženost kao i doze od 400 mg i 600 mg u odraslih bolesnika. Usporedba $AUC_{(0-24)}$ na dan 8 i dan 1 na novou doze od 340 mg/m^2 /dan otkrila je 1,7 puta veću akumulaciju lijeka nakon ponovljenog doziranja jednom na dan.

Na temelju farmakokinetičke analize zbirne populacije pedijatrijskih bolesnika s hematološkim poremećajima (CML, Ph+ALL ili drugi hematološki poremećaji koji se liječe imatinibom), klirens imatiniba povećava se s rastom tjelesne površine (BSA). Nakon korekcije s obzirom na učinak tjelesne površine, ostale demografske odrednice kao što su dob, tjelesna težina i indeks tjelesne mase, nisu imale

klinički značajne učinke na izloženost imatinibu. Analizom je potvrđeno da je izloženost imatinibu u pedijatrijskih bolesnika koji su primali 260 mg/m² jedanput na dan (najviše 400 mg jedanput na dan) ili 340 mg/m² jedanput na dan (najviše 600 mg jedanput na dan) bila slična onoj u odraslih bolesnika koji su primali imatinib 400 mg ili 600 mg jedanput na dan.

Oštećenje funkcije organa

Imatinib i njegovi metaboliti ne izlučuju se u značajnoj mjeri putem bubrega. Čini se da je izloženost lijeku u plazmi bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega veća od one bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Povećanje je otprilike 1,5 do 2 puta veće, a odgovara 1,5 puta većem povećanju α -kiselog glikoproteina (AGP-a) u plazmi, za koji se imatinib snažno veže. Klirens slobodnog lijeka za imatinib u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega, vjerojatno je sličan onome u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, jer se eliminacija imatiniba samo malim dijelom odvija izlučivanjem putem bubrega (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.).

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

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički profil sigurnosti primjene imatiniba ispitan 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.

U štakora i pasa ciljni je organ bila jetra. U obje je životinjske vrste zamijećen blagi do umjereni porast razine transaminaza, te mala smanjenja razina kolesterola, triglicerida, ukupnih proteina i albumina. U jetri štakora nije bilo histopatoloških promjena. Teška hepatotoksičnost uočena je u pasa koji su lijek primali 2 tjedna, a očitovala se porastom razine jetrenih enzima, hepatocelularnom nekrozom, nekrozom žučovoda i hiperplazijom žučovoda.

U majmuna koji su lijek primali dva tjedna uočena je nefrotoksičnost, s fokalnom mineralizacijom i proširenjem bubrežnih kanalića i tubularnom nekrozom. Povišene koncentracije N-ureje u krvi (BUN) i kreatinina zapažene su u nekoliko od tih životinja. U štakora se, u ispitivanju koje je trajalo 13 tjedana, javila hiperplazija prijelaznog epitela bubrežnih papila i mokraćnog mjehura pri dozama ≥ 6 mg/kg, bez promjene parametara za serum i mokraću. Kod kroničnog liječenja imatinibom zapažena je povećana stopa oportunističkih infekcija.

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 ispitan 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 imatiniba dobiveni za imatinib u *in vitro* testu na stanicama sisavaca (jajnik kineskog hrčka) na klastogenost (aberracija kromosoma) u prisutnosti metaboličke aktivacije. Dva međuproizvoda proizvodnog procesa, koji su također prisutni u gotovom proizvodu, su u Amesovom testu pozitivna na mutagenezu. Jedan od tih međuproizvoda je također bio pozitivan u pokusu na limfomu miša.

U ispitivanju utjecaja na plodnost, u mužjaka štakora koji su primali dozu tijekom 70 dana prije parenja, težina testisa i epididimisa, kao i postotak pokretnih spermija, smanjili su se pri dozi od 60 mg/kg, koja je otprilike jednaka najvećoj kliničkoj dozi od 800 mg/dan, računajući na površinu tijela. Tih učinaka nije bilo pri dozama ≤ 20 mg/kg. Malo do umjereno smanjenje spermatogeneze zamijećeno je i u pasa pri oralnoj dozi ≥ 30 mg/kg. Kada su ženke štakora primale lijek tijekom 14 dana prije parenja pa sve do 6. dana gestacije, to nije utjecalo na parenje ni na broj skotnih ženki. Pri dozi od 60 mg/kg ženke štakora su imale značajan postimplantacijski gubitak fetusa te smanjen broj živih fetusa. Tih učinaka nije bilo pri dozama ≤ 20 mg/kg.

U ispitivanju oralnih doza na prenatalni i postnatalni razvoj u štakora, javio se crveni vaginalni iscjedak 14. ili 15. dan gestacije u skupini koja je primala dozu od 45 mg/kg. Pri istoj se dozi povećao i broj mrtvookočenih mladunaca i onih uginulih 0 do 4 dana nakon okota. Pri istoj je dozi u F₁ mladunčadi tjelesna težina u razdoblju od okota do usmrćivanja bila smanjena, a broj legala koja su dostigla kriterije za prepucijsku separaciju se smanjio. Plodnost F₁ životinja nije se promijenila, no pri dozi od 45 mg/kg/dan povećao se broj resorpcija i smanjio broj fetusa sposobnih za život. Razina izloženosti pri kojoj nema uočljivih nuspojava (NOEL, *no observed effect level*) postignuta je u ženki koje su imale potomstvo, i u F₁ generaciji, pri dozi od 15 mg/kg/dan (četvrtina maksimalne dnevne doze za ljude od 800 mg).

Imatinib se pokazao teratogenim u štakora koji su tijekom organogeneze primali doze ≥ 100 mg/kg, koje su približno jednake najvećim kliničkim dozama od 800 mg/dan, računajući na površinu tijela. Teratogeni učinci uključivali su egzencefaliju i encefalokelu, odsutnost/smanjenje čeonih i odsutnost tjemenih kostiju. Tih učinaka nije bilo pri dozama ≤ 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 dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti u štakora, primjenom imatiniba u dozama od 15, 30 i 60 mg/kg/dan statistički se značajno skratio životni vijek mužjaka pri dozi od 60 mg/kg/dan i ženki pri dozama ≥ 30 mg/kg/dan. Histopatološki pregled žrtvovanih životinja pokazao je da su kardiomiopatija (oba spola), kronične progresivne neuropatije (ženke) i papilom prepucijske žlijezde bili glavni razlozi za žrtvovanje životinja. Ciljni organi neoplastičnih promjena bili su bubrezi, mokraćni mjehur, uretra, žlijezda prepucija i klitorisa, tanko crijevo, paratireoidne žlijezde, nadbubrežne žlijezde i ne-žlijezdani dio želuca.

Pojava papiloma/karcinoma žlijezde prepucija/klitorisa zamijećena je pri dozama od 30 mg/kg na dan i većima, što je izloženost 0,5 i 0,3 puta izloženosti (zasnovane na AUC) čovjeka pri dozama od, redom, 400 mg/dan i 800 mg/dan, te 0,4 puta izloženosti djece (zasnovane na AUC) pri dozi od 340 mg/m²/dan. Razina izloženosti pri kojoj nije bilo uočljivih nuspojava (NOEL) postignuta je pri dozi od 15 mg/kg/dan. Pojava adenoma/karcinoma bubrega, papiloma mokraćnog mjehura i mokraćne cijevi, adenokarcinoma tankog crijeva, adenoma paratireoidne žlijezde, dobroćudnih i zloćudnih medularnih tumora nadbubrežnih žlijezda i karcinoma/papiloma nežlijezdanog dijela želuca zamijećena je pri dozi od 60 mg/kg/dan, što je izloženost oko 1,7 i 1 puta izloženosti čovjeka pri svakodnevnom doziranju (zasnovane na AUC) pri dozama od, redom, 400 mg/dan i 800 mg/dan, te 1,2 puta izloženosti djece (zasnovano na AUC) pri dozi od 340 mg/m²/dan. Razina izloženosti pri kojoj nema uočljivih štetnih učinaka (NOEL) postignuta je pri dozi od 30 mg/kg/dan.

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

Neneoplastičke lezije koje nisu identificirane u ranijim pretkliničkim ispitivanjima, javile su se u kardiovaskularnom sustavu, gušterači, endokrinim organima i zubima. Najvažnije promjene uključivale su hipertrofiju i dilataciju srca s posljedičnim znakovima 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 tablete

kalcijev hidrogenfosfat
krospovidon
magnezijev stearat

Ovojnica tablete

Opadry II 85F97369:
poli(vinilni alkohol)
titanijev dioksid (E171)
makrogol 3350
talk
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjeta čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Plivatinib 100 mg filmom obložene tablete:

60 filmom obloženih tableta u (Al/Al ili PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al) blisteru
120 filmom obloženih tableta u (Al/Al ili PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al) blisteru

Plivatinib 400 mg filmom obložene tablete:

30 filmom obloženih tableta u (Al/Al ili PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al) blisteru

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PLIVA HRVATSKA d.o.o.
Prilaz baruna Filipovića 25
10 000 Zagreb

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

Plivatinib 100 mg filmom obložene tablete: HR-H-546437338
Plivatinib 400 mg filmom obložene tablete: HR-H-930420787

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. rujna 2011.
Datum posljednje obnove odobrenja: 24. listopada 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

20. studenog 2024.