

1. IME ZDRAVILA

Imatinib Amomed Pharma 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg imatiniba (v obliki mesilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta

Temnorumene do rjavkasto oranžne okrogle filmsko obložene tablete premera 10,1 mm ($\pm 5\%$) z razdelilno zarezo na eni strani in oznako „100“ na drugi strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Imatinib Amomed Pharma je indicirano za zdravljenje:

- pediatričnih bolnikov z na novo diagnosticirano kronično mieloično levkemijo (KML) s prisotnim kromosomom Philadelphia (bcr-abl) (Ph+), pri katerih presaditev kostnega mozga kot zdravljenje prve izbire ne pride v poštev;
- pediatričnih bolnikov s Ph+ KML v kronični fazi po neuspelem zdravljenju z interferonom alfa ali v pospešeni fazi ali blastni krizi;
- odraslih bolnikov s Ph+ KML v blastni krizi;
- odraslih in pediatričnih bolnikov z na novo diagnosticirano akutno limfoblastno levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+ ALL) skupaj s kemoterapijo;
- odraslih bolnikov z relapsom ali neodzivno Ph+ ALL v monoterapiji;
- odraslih bolnikov z mielodisplastičnimi/mieloproliferativnimi boleznimi (MDS/MPB) v povezavi s preureditvijo genov za receptor za rastni faktor iz trombocitov (PDGFR – platelet derived growth factor receptor);
- odraslih bolnikov z napredovalim hipereozinofilnim sindromom (HES) in/ali s kronično eozinofilno levkemijo (KEL) s premestitvijo FIP1L1-PDGFR α .

Učinka imatiniba na izid presaditve kostnega mozga niso raziskali.

Imatinib je indiciran za:

- zdravljenje odraslih bolnikov z neresektibilnim protuberantnim dermatofibrosarkomom (DFSP - dermatofibrosarcoma protuberans) in odraslih bolnikov z rekurentnim in/ali metastatskim DFSP, ki niso primerni za operacijo.

Učinkovitost imatiniba pri odraslih in pediatričnih bolnikih temelji na stopnji splošnega hematološkega in citogenetskega odziva ter preživetju brez napredovanja bolezni pri KML, na stopnji hematološkega in citogenetskega odziva pri Ph+ ALL in MDS/MPB, na stopnji hematološkega odziva pri HES/KEL ter na objektivni odzivnosti odraslih bolnikov z DFSP. Izkušenj z uporabo imatiniba pri bolnikih z MDS/MPB v povezavi s preureditvijo genov za PDGFR je malo (glejte poglavje 5.1). Izvedena niso bila nobena nadzorovana preskušanja, ki bi potrdila klinično korist ali podaljšanje časa preživetja pri teh boleznih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

JAZMP-IB/002-22.02.2014

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s hematološkimi malignimi obolenji in malignimi sarkomi, če je to primerno.

Za odmerke od 400 mg naprej (glejte priporočila za odmerjanje v nadaljevanju) je na voljo 400 mg deljiva tableta.

Predpisani odmerek je treba jemati peroralno z obrokom in velikim kozarcem vode, da se zmanjša tveganje za draženje prebavil. Odmerke po 400 mg ali 600 mg je treba jemati enkrat na dan, dnevni odmerek 800 mg pa je treba jemati po 400 mg dvakrat na dan, zjutraj in zvečer.

Tablete za bolnike, ki ne morejo pogoltniti filmsko obloženih tablet, se lahko raztopijo v kozarcu navadne vode ali jabolčnega soka. Predpisano število tablet je treba dati v primerno količino napitka (približno 50 ml za 100-mg tableto oziroma 200 ml za 400-mg tableto) in premešati z žlico. Suspenzijo je treba zaužiti takoj, ko se tableta (tablete) popolnoma razkroji (razkrojijo).

Odmerjanje pri odraslih bolnikih s KML

Priporočeni odmerek imatiniba za odrasle bolnike v blastni krizi je 600 mg/dan. Blastna kriza je opredeljena s prisotnostjo ≥ 30 % blastov v krvi ali kostnem mozgu ali ekstramedularne bolezni, ki ni hepatosplenomegalija.

Trajanje zdravljenja: v kliničnih preskušanjih so zdravljenje nadaljevali, dokler ni bolezen napredovala. Učinka prekinitve zdravljenja po doseženem popolnem citogenetskem odzivu niso raziskali.

Povečanje odmerka s 600 mg na največ 800 mg (ki se daje po 400 mg dvakrat na dan) pride v poštev pri bolnikih v blastni krizi, ki nimajo hude neželene reakcije na zdravilo in hude nevtropenije ali trombocitopenije, ki ni povezana z levkemijo, v sledečih okoliščinah: kadar po najmanj 3 mesecih zdravljenja ni dosežen zadovoljiv hematološki odziv; kadar po 12 mesecih zdravljenja ni dosežen citogenetski odziv; kadar se izgubi že dosežen hematološki in/ali citogenetski odziv. Po povečanju odmerka je treba bolnike natančno spremljati, ker pri večjih odmerkih obstaja možnost povečane pogostnosti neželenih učinkov.

Odmerjanje pri otrocih s KML

Odmerjanje pri otrocih mora temeljiti na telesni površini (mg/m^2). Za otroke s KML v kronični fazi in s KML v pospešeni fazi je priporočeni odmerek $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ na dan (ne sme preseči skupnega odmerka 800 mg). Zdravilo se lahko daje enkrat na dan ali pa se dnevni odmerek razdeli na dva odmerka – enega zjutraj in enega zvečer. Priporočila za odmerjanje trenutno temeljijo na majhnem številu pediatričnih bolnikov (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Izkušenj z zdravljenjem otrok, mlajših od 2 let, ni.

Povečanje odmerka s $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ na $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ na dan (ne sme preseči skupnega odmerka 800 mg) pride v poštev pri otrocih, ki nimajo hudih neželenih učinkov na zdravilo in hude nevtropenije ali trombocitopenije, ki ni povezana z levkemijo, v sledečih okoliščinah: kadar bolezen napreduje (kadar koli); kadar po najmanj 3 mesecih zdravljenja ni bil dosežen zadovoljiv hematološki odziv; kadar po 12 mesecih zdravljenja ni bil dosežen citogenetski odziv; kadar se izgubi že dosežen hematološki in/ali citogenetski odziv. Po povečanju odmerka je treba bolnike natančno spremljati, ker pri večjih odmerkih obstaja možnost povečane pogostnosti neželenih učinkov.

Odmerjanje pri Ph+ ALL pri odraslih bolnikih

Priporočeni odmerek imatiniba pri odraslih bolnikih s Ph+ ALL je 600 mg/dan. V vseh fazah naj zdravljenje nadzira hematolog, ki je strokovnjak za zdravljenje te bolezni.

Razpored zdravljenja: na osnovi obstoječih podatkov se je imatiniba izkazalo za učinkovito in varno, če je bilo pri odraslih bolnikih z na novo diagnosticirano Ph+ ALL uporabljeno v odmerku 600 mg/dan v kombinaciji s kemoterapijo v začetni fazi, konsolidacijski in vzdrževalni fazi kemoterapije (glejte poglavje

5.1). Trajanje zdravljenja z imatinibom se lahko razlikuje glede na izbrani program zdravljenja, vendar pa je na splošno daljša izpostavljenost imatinibu prinesla boljše rezultate.

Za odrasle bolnike z relapsom ali neodzivno Ph+ ALL je imatinib kot monoterapija v odmerku 600 mg/dan varno in učinkovito ter ga lahko prejemajo, dokler bolezen ne napreduje.

Odmerjanje pri Ph+ ALL pri otrocih

Odmerjanje za otroke mora temeljiti na telesni površini (mg/m²). Za otroke s Ph+ ALL je priporočeni odmerek 340 mg/m² na dan (ne sme preseči celotnega odmerka 600 mg).

Odmerjanje pri MDS/MPB

Priporočeni odmerek imatiniba pri odraslih bolnikih z MDS/MPB je 400 mg/dan.

Trajanje zdravljenja: v edinem do zdaj izvedenem kliničnem preskušanju so zdravljenje z imatinibom nadaljevali do napredovanja bolezni (glejte poglavje 5.1). V času analize je bila mediana trajanja zdravljenja 47 mesecev (24 dni – 60 mesecev).

Odmerjanje pri HES/KEL

Priporočeni odmerek imatiniba pri odraslih bolnikih s HES/KEL je 100 mg/dan.

Če se ugotovi nezadosten odziv na zdravljenje, pri tem pa ni nobenih neželenih učinkov, velja pri takih bolnikih razmisliti o povečanju odmerka s 100 mg na 400 mg.

Z zdravljenjem je treba nadaljevati, dokler to bolniku koristi.

Odmerjanje pri DFSP

Priporočeni odmerek imatiniba pri odraslih bolnikih z DFSP je 800 mg/dan.

Prilagajanje odmerkov zaradi neželenih učinkov

Nehematološki neželeni učinki

Če se med uporabo imatiniba pojavi hud nehematološki neželeni učinek, je treba zdravljenje prekiniti, dokler neželeni učinek ne izgine. Nato se lahko zdravljenje nadaljuje po ustrezni shemi, ki je odvisna od prvotne resnosti neželenega učinka.

Če pride do zvišanja bilirubina na > 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti, specifično za ustanovo (institutional upper limit of normal – IULN), ali zvišanja jetrnih transaminaz na > 5-kratno IULN, je treba zdravljenje z imatinibom prekiniti, dokler se koncentracija bilirubina ne vrne na < 1,5-kratno IULN, koncentracija transaminaz pa na < 2,5-kratno IULN. Nato se lahko zdravljenje z imatinibom nadaljuje z zmanjšanim dnevnim odmerkom. Pri odraslih je treba odmerek zmanjšati s 400 na 300 mg oziroma s 600 na 400 mg ali z 800 na 600 mg, pri otrocih pa s 340 na 260 mg/m²/dan.

Hematološki neželeni učinki

Pri hudi nevtropeniji in trombocitopeniji je priporočljivo zmanjšati odmerek ali prekiniti zdravljenje v skladu s spodnjo preglednico.

Prilagajanje odmerkov zaradi nevtropenije in trombocitopenije:

HES/KEL (začetni odmerek 100 mg)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ in/ali koncentracija trombocitov < $50 \times 10^9/l$	1. Prekinite zdravljenje z imatinibom, dokler ni ANC > $1,5 \times 10^9/l$ in koncentracija trombocitov > $75 \times 10^9/l$. 2. Nadaljujte zdravljenje z imatinibom z enakim odmerkom kot prej (t.j. pred pojavom hudega neželenega učinka).
MDS/MPB (začetni odmerek 400 mg) HES/KEL (pri odmerku 400 mg)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ in/ali koncentracija trombocitov < $50 \times 10^9/l$	1. Prekinite zdravljenje z imatinibom, dokler ni ANC > $1,5 \times 10^9/l$ in koncentracija trombocitov > $75 \times 10^9/l$. 2. Nadaljujte zdravljenje z imatinibom z enakim odmerkom kot prej (t.j. pred pojavom hudega neželenega učinka). 3. Če se ponovno pojavita ANC < $1,0 \times 10^9/l$ in/ali koncentracija trombocitov < $50 \times 10^9/l$, ponovite opisano v 1. točki in nadaljujte zdravljenje z imatinibom pri manjšem odmerku 300 mg.
KML v kronični fazi pri pediatričnih bolnikih (pri odmerku 340 mg/m^2)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$ in/ali koncentracija trombocitov < $50 \times 10^9/l$	1. Prekinite zdravljenje z imatinibom, dokler ni ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, koncentracija trombocitov pa $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Nadaljujte zdravljenje z imatinibom z enakim odmerkom kot prej (t.j. pred pojavom hudega neželenega učinka). 3. Če se ponovno pojavita ANC < $1,0 \times 10^9/l$ in ali koncentracija trombocitov < $50 \times 10^9/l$, ponovite opisano v 1. točki in nadaljujte zdravljenje z imatinibom pri manjšem odmerku 260 mg/m^2 .
KML v blastni krizi in Ph+ ALL (začetni odmerek 600 mg)	^a ANC < $0,5 \times 10^9/l$	1. Preverite, ali je citopenija povezana z levkemijo (aspirat ali biopsija kostnega mozga).
	in/ali koncentracija trombocitov < $10 \times 10^9/l$	2. Če citopenija ni povezana z levkemijo, zmanjšajte odmerek zdravila Imatinib na 400 mg. 3. Če citopenija ne izgine po 2 tednih, zmanjšajte odmerek na 300 mg. 4. Če citopenija ne izgine po 4 tednih in še vedno ni povezana z levkemijo, prekinite zdravljenje z imatinibom, dokler ni ANC $\geq 1 \times 10^9/l$, koncentracija trombocitov pa $\geq 20 \times 10^9/l$. Nato nadaljujte zdravljenje z odmerkom 300 mg.
KML v pospešeni fazi in blastni krizi pri pediatričnih bolnikih (začetni odmerek 340 mg/m^2)	^a ANC < $0,5 \times 10^9/l$	1. Preverite, ali je citopenija povezana z levkemijo (aspirat ali biopsija kostnega mozga).
	in/ali koncentracija trombocitov < $10 \times 10^9/l$	2. Če citopenija ni povezana z levkemijo, zmanjšajte odmerek zdravila Imatinib na 260 mg/m^2 . 3. Če citopenija ne izgine po 2 tednih, zmanjšajte odmerek na 200 mg/m^2 . 4. Če citopenija ne izgine po 4 tednih in še vedno ni povezana z levkemijo, prekinite zdravljenje z imatinibom, dokler ni ANC $\geq 1 \times 10^9/l$, koncentracija trombocitov pa $\geq 20 \times 10^9/l$. Nato nadaljujte zdravljenje z odmerkom 200 mg/m^2 .
DFSP (pri odmerku 800 mg)	ANC < $1,0 \times 10^9/l$	1. Prekinite zdravljenje z imatinibom, dokler ni ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, koncentracija trombocitov pa $\geq 75 \times 10^9/l$.
	in/ali koncentracija trombocitov < $50 \times 10^9/l$	2. Nadaljujte zdravljenje z imatinibom z odmerkom 600 mg. 3. Če se ponovno pojavita ANC < $1,0 \times 10^9/l$ in/ali koncentracija trombocitov < $50 \times 10^9/l$, ponovite opisano v 1. točki in nadaljujte zdravljenje z imatinibom pri manjšem odmerku 400 mg.
ANC = absolutno število nevtrofilcev (absolute neutrophil count)		
^a pojavi se po najmanj 1 mesecu zdravljenja		

Posebne skupine bolnikov

Uporaba pri pediatrični populaciji: izkušenj pri otrocih s KML, mlajših od 2 let, in pri otrocih s Ph+ ALL, mlajših od 1 leta, ni (glejte poglavje 5.1). Izkušenj pri otrocih s MDS/MPB, DFSP in s HES/KEL je zelo malo.

Varnost in učinkovitost uporabe imatiniba pri otrocih, ki imajo MDS/MPB, DFSP ali HES/KEL in so stari manj kot 18 let, nista bili dokazani v kliničnih preskušanjih. Trenutno razpoložljivi objavljeni podatki so povzeti v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče podati.

Insuficienca jeter: imatinib se pretežno presnavlja v jetrih. Bolnikom z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter je treba predpisati najmanjši priporočeni odmerek 400 mg na dan. Če bolnik odmerka ne prenaša, ga je mogoče zmanjšati (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

Razvrstitev okvar jeter:

Okvara jeter	Testi delovanja jeter
Blaga	Celokupni bilirubin: = 1,5 ULN AST: > ULN (lahko je normalna ali < ULN, če je celokupni bilirubin > ULN)
Zmerna	Celokupni bilirubin: > 1,5–3,0 ULN AST: vseeno
Huda	Celokupni bilirubin: > 3–10 ULN AST: vseeno

ULN = zgornja meja normalnih vrednosti, specifična za ustanovo

AST = aspartat-aminotransferaza

Insuficienca ledvic: bolnikom, ki imajo okvaro ledvic ali so na dializi, je za začetni odmerek treba predpisati najmanjši priporočeni odmerek 400 mg na dan. Vendar pa je pri teh bolnikih potrebna previdnost. Odmerek se lahko zmanjša, če ga bolniki ne prenašajo. Če bolnik odmerek dobro prenaša, ga je mogoče v primeru nezadostnega učinka povečati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejši bolniki: farmakokinetike imatiniba pri starejših niso posebej raziskali. V kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo več kot 20 % bolnikov starih 65 let ali več, niso opazili nobenih pomembnih farmakokinetičnih razlik, povezanih s starostjo. Za odmerjanje pri starejših niso potrebna posebna priporočila.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Če se imatinib uporablja sočasno z drugimi zdravili, lahko pride do medsebojnega delovanja. Previdnost je potrebna pri jemanju imatiniba z zaviralci proteaze, azolnimi antimikotiki, določenimi makrolidi (glejte poglavje 4.5), s substrati CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom (npr. ciklosporinom, pimozidom, takrolimusom, sirolimusom, ergotaminom, diergotaminom, fentanilom, alfentanilom, terfenadinom, bortezomibom, docetakselom, kinidinom) ali varfarinom in drugimi derivati kumarina (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba imatiniba in zdravil, ki inducirajo CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital in rastlina *Hypericum perforatum*, znana tudi kot šentjanževka), lahko pomembno zmanjša izpostavljenost imatinibu, kar lahko poveča tveganje za neuspešnost zdravljenja. Zato se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 in imatiniba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Hipotiroidizem

Pri bolnikih, ki so med zdravljenjem z imatinibom prejeli nadomestno zdravljenje z levotiroksinom po tiroidektomiji, so poročali o kliničnih primerih hipotiroidizma (glejte poglavje 4.5). Pri takih bolnikih je treba skrbno spremljati vrednosti tiroideo stimulirajočega hormona (TSH).

Hepatotoksičnost

Imatinib se pretežno presnavlja v jetrih, samo 13 % pa se ga izloča skozi ledvice. Pri bolnikih z okvaro ledvic (blago, zmerno ali hudo) je treba skrbno spremljati periferno krvno sliko in jetrne encime (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2). Upoštevati je treba, da imajo lahko bolniki z GIST metastaze v jetrih, ki lahko povzročijo okvaro jeter.

Pri uporabi imatiniba so zabeležili primere poškodbe jeter, vključno z odpovedjo in nekrozo jeter. Pri uporabi imatiniba v kombinaciji z visokoodmernimi kemoterapevtskimi shemami so opazili povečanje obsega resnih neželenih učinkov na jetra. Kadar se imatinib uporablja v kombinaciji s kemoterapevtskimi shemami, ki so dokazano povezane z motnjami delovanja jeter, je treba skrbno spremljati delovanje jeter (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Zastajanje tekočine

Pri približno 2,5 % bolnikov z na novo diagnosticirano KML, ki so jemali imatinib, so poročali o pojavih hudega zastajanja tekočine (pleuralni izliv, edem, pljučni edem, ascites, površinski edem). Zato je zelo priporočljivo redno tehtanje bolnikov. Nepričakovano hitro povečanje telesne mase je treba skrbno raziskati in po potrebi uvesti ustrezno podporno zdravljenje in terapevtske ukrepe. V kliničnih preskušanjih so bili ti dogodki pogostejši pri starejših bolnikih in pri bolnikih z anamnezo bolezni srca. Zato je pri bolnikih z motenim delovanjem srca potrebna previdnost.

Bolniki s srčnimi boleznimi

Bolnike s srčnimi boleznimi, dejavniki tveganja za srčno popuščanje ali anamnezo odpovedi ledvic je treba skrbno spremljati; bolnike z znaki ali simptomi, ki kažejo na srčno popuščanje ali odpoved ledvic, je treba pregledati in zdraviti.

Pri bolnikih s hipereozinofilnim sindromom (HES) z okultno infiltracijo HES celic v srčni mišici je v posameznih primerih v povezavi z degranulacijo HES celic ob uvedbi zdravljenja z imatinibom prišlo do kardiogenega šoka/disfunkcije levega prekata. Po poročanjih naj bi bilo stanje reverzibilno ob uporabi sistemskih steroidov, podpori krvnemu obtoku in začasni odtegnitvi imatiniba. Ker so pri uporabi imatiniba občasno poročali o neželenih dogodkih, povezanih s srcem, je treba pri populaciji bolnikov s HES/KEL pred uvedbo zdravljenja skrbno oceniti razmerje med tveganji in koristmi.

Mielodisplastične/mieloproliferativne bolezni s preureditvijo gena za PDGFR so lahko povezane z visokimi koncentracijami eozinofilcev. Zato je pri bolnikih s HES/KEL in bolnikih z visokimi koncentracijami eozinofilcev v povezavi z MDS/MPB pred uporabo imatiniba treba razmisliti o pregledu pri specialistu kardiologu, izvedbi ehokardiograma in določitvi serumskega troponina. V primeru nenormalnega izvida katere koli od teh preiskav je treba razmisliti o kontrolnem pregledu pri kardiologu in sočasni profilaktični uporabi sistemskih steroidov (1–2 mg/kg) ob uvedbi zdravljenja z imatinibom v obdobju od enega do dveh tednov.

Gastrointestinalne krvavitve

V študiji pri bolnikih z neresektabilnimi in/ali metastatskimi GIST so poročali tako o gastrointestinalnih kot o intratumorskih krvavitvah (glejte poglavje 4.8). Na podlagi razpoložljivih podatkov niso ugotovili nikakršnih predispozicijskih dejavnikov (na primer velikost tumorja, lokacija tumorja, motnje strjevanja krvi), ki bi pri bolnikih z GIST povečali tveganje za katero koli od teh vrst krvavitev. Ker sta povečana vaskularnost in nagnjenost h krvavitvam del narave in kliničnega poteka GIST, je treba pri vseh bolnikih uporabiti standardne prakse in postopke za spremljanje in obvladovanje krvavitev.

Sindrom tumorske lize

Ker obstaja možnost, da se pojavi sindrom tumorske lize, je pred začetkom zdravljenja z imatinibom priporočeno odpraviti klinično pomembno dehidracijo in zdraviti visoko koncentracijo sečne kisline (glejte poglavje 4.8).

Laboratorijske preiskave

Med zdravljenjem z imatinibom je treba redno preverjati celotno krvno sliko. Zdravljenje bolnikov s KML z imatinibom je povezano z nevtropenijo in s trombocitopenijo. Vendar pa je pojavljanje teh citopenij verjetno povezano s stadijem zdravljene bolezni, saj so bile pogostejše pri bolnikih s KML v pospešeni fazi ali blastni krizi kot pri bolnikih s KML v kronični fazi. Zdravljenje z imatinibom se lahko prekine ali pa se zmanjša odmerek v skladu s priporočili v poglavju 4.2.

Pri bolnikih, ki prejemajo imatinib, je treba redno spremljati delovanje jeter (transaminaze, bilirubin, alkalna fosfataza).

Kot kaže, je pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic izpostavljenost imatinibu v plazmi večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, verjetno zato, ker je pri teh bolnikih zvišana vrednost alfa kislega glikoproteina (AKG) v plazmi, tj. proteina, ki nase veže imatinib. Bolniki z okvaro ledvic naj prejmejo najmanjši začetni odmerek. Pri zdravljenju bolnikov s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost. Odmerek je mogoče zmanjšati, če ga bolnik ne prenaša (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih pred puberteto, ki so prejeli imatinib, so poročali o posameznih primerih zaostajanja v rasti. Dolgoročni učinki na rast pri daljši uporabi imatiniba pri otrocih niso znani. Zato je pri otrocih, ki prejemajo imatinib, priporočljivo natančno spremljati rast (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilne učinkovine, ki lahko zvišajo plazemske koncentracije imatiniba:

Učinkovine, ki zavirajo delovanje izoencima CYP3A4 citokroma P450 (na primer zaviralci proteaze, kot so indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azolni antimikotiki vključno s ketokonazolom, itraconazolom, posakonazolom, vorikonazolom; določeni makrolidi, kot so eritromicin, klaritromicin in telitromicin), bi lahko zmanjšale presnovo in zvišale koncentracije imatiniba. Pri zdravih osebah se je izpostavljenost imatinibu značilno povečala (povprečna C_{max} in AUC imatiniba sta se povečali za 26 % oziroma 40 %), kadar je bil sočasno uporabljen z enim odmerkom ketokonazola (zaviralec CYP3A4). Pri uporabi imatiniba z zaviralci skupine CYP3A4 je potrebna previdnost.

Zdravilne učinkovine, ki lahko znižajo plazemske koncentracije imatiniba:

Učinkovine, ki inducirajo delovanje CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenitoin, primidon in rastlina *Hypericum perforatum*, znana tudi kot šentjanževka), lahko pomembno zmanjšajo izpostavljenost imatinibu, kar lahko poveča tveganje za neuspešnost zdravljenja. Predhodno zdravljenje z večkratnimi 600-mg odmerki rifampicina, ki jim je sledil en 400-mg odmerek imatiniba, je povzročilo zmanjšanje C_{max} oziroma AUC_(0-∞) za vsaj 54 % oziroma 74 % vrednosti, ki so jih zabeležili brez zdravljenja z rifampicinom. Podobne rezultate so opazili pri bolnikih z malignim gliomom, ki so jih zdravili z imatinibom, sočasno pa so prejeli tudi antiepileptična zdravila, ki inducirajo encime, na primer karbamazepin, okskarbazepin in fenitoin. Pri teh bolnikih se je AUC imatiniba v plazmi zmanjšala za 73 % v primerjavi z bolniki, ki niso prejeli antiepileptičnih zdravil, ki inducirajo encime. Sočasni uporabi rifampicina ali drugih močnih induktorjev CYP3A4 in imatiniba se je treba izogibati.

Zdravilne učinkovine, katerih koncentracije se lahko spremenijo zaradi imatiniba

Imatinib za 2-krat oziroma 3,5-krat poveča povprečno C_{max} oziroma AUC simvastatina (substrat CYP3A4), kar kaže na to, da imatinib zavira CYP3A4. Zato je pri uporabi imatiniba skupaj s substrati CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom (na primer s ciklosporinom, pimozidom, takrolimusom, sirolimusom, ergotaminom, diergotaminom, fentanilom, alfentanilom, terfenadinom, bortezumibom, docetakselom in kinidinom) priporočljiva previdnost. Imatinib lahko zviša plazemske koncentracije drugih zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4 (na primer triazolobenzodiazepinov, dihidropiridinskih zaviralcev kalcijevih kanalčkov, nekaterih zaviralcev reduktaze HMG-CoA, tj. statinov, itd.).

Zaradi znanega povečanega tveganja za krvavitve v povezavi z uporabo imatiniba (na primer hemoragija) naj bolniki, ki potrebujejo antikoagulantno zdravljenje, prejema nizkomolekularni ali standardni heparin namesto kumarinskih derivatov, kot je varfarin.

In vitro imatinib zavira delovanje izoenzima CYP2D6 citokroma P450 pri koncentracijah, ki so podobne tistim, ki vplivajo na delovanje CYP3A4. Imatinib je v odmerku 400 mg dvakrat na dan zaviral presnovo metoprolola s CYP2D6, tako da sta se C_{max} in AUC metoprolola povečala za približno 23 % (90-% IZ [1,16–1,30]). Kot kaže, pri sočasni uporabi imatiniba s substrati CYP2D6 ni treba prilagajati odmerkov, vendar pa je potrebna previdnost pri substratih CYP2D6 z ozkim terapevtskim oknom, kot je metoprolol. Pri bolnikih, ki se zdravijo z metoprololom, je treba razmisliti o kliničnem nadzoru.

In vitro imatinib zavira paracetamol O-glukuronidacijo z vrednostjo K_i 58,5 mikromolov/l. Tega zaviranja po uporabi imatiniba v odmerku 400 mg in paracetamola v odmerku 1000 mg *in vivo* niso opazili. Večjih odmerkov imatiniba in paracetamola niso proučevali.

Zato je pri sočasni uporabi visokih odmerkov imatiniba in paracetamola potrebna previdnost.

Pri bolnikih, ki prejema levotiroksin po tiroidektomiji, je lahko ob sočasni uporabi imatiniba izpostavljenost levotiroksinu v plazmi zmanjšana (glejte poglavje 4.4). Zato je potrebna previdnost. Vendar pa mehanizem opaženega medsebojnega delovanja za enkrat ni znan.

Kljub temu da obstajajo klinične izkušnje s sočasno uporabo imatiniba in kemoterapije pri bolnikih s Ph+ ALL (glejte poglavje 5.1), interakcije med imatinibom in posameznimi kemoterapevtskimi shemami niso natančno opredeljene. Neželeni učinki imatiniba, kot so hepatotoksičnost, mielosupresija in drugi, lahko postanejo bolj izraženi, poleg tega pa so poročali o tem, da bi bila lahko sočasna uporaba z L-asparaginazo povezana z bolj izraženo hepatotoksičnostjo (glejte poglavje 4.8). Zato je pri uporabi imatiniba v kombinaciji potrebna posebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o uporabi imatiniba pri nosečnicah so omejeni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3), možno tveganje za plod pa ni znano. Imatinib se ne sme uporabljati pri nosečnicah, razen če je to nujno. Če se uporablja med nosečnostjo, je treba bolnico seznaniti z možnim tveganjem za plod.

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Podatki o izločanju imatiniba v materino mleko pri ljudeh so omejeni. Študiji na dveh doječih materah sta pokazali, da se tako imatinib kot njegov aktivni presnovek pri človeku lahko izločata v materino mleko. Ugotovljeno razmerje med koncentracijama v mleku in plazmi pri posamezni bolnici je bilo 0,5 za imatinib in 0,9 za presnovek, kar kaže, da se presnovek v večji meri izloča v materino mleko kot imatinib. Glede na skupno koncentracijo imatiniba in njegovega presnovka ter največjo količino materinega mleka, ki ga otrok zaužije v enem dnevu, je mogoče pričakovati majhno skupno izpostavljenost (~10 % terapevtskega odmerka). Vendar pa učinki izpostavljenosti otroka majhnim odmerkom imatiniba niso znani, zato ženske, ki jemljejo imatinib, ne smejo dojiti.

Plodnost

Predklinične študije niso pokazale vpliva na plodnost podganjih samcev in samic (glejte poglavje 5.3). Študij na bolnikih, ki prejema imatinib, s katerimi bi proučili vpliv učinkovine na plodnost in gametogenezo, niso

izvedli. Bolniki, ki so zaskrbljeni glede vpliva zdravljenja z imatinibom na plodnost, naj se posvetujejo z zdravnikom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnikom je treba razložiti, da se lahko med zdravljenjem z imatinibom pojavijo neželeni učinki, kot so omotica, meglen vid ali zaspanost. Zato morajo biti med vožnjo avtomobila ali upravljanjem s stroji previdni.

4.8 Neželeni učinki

Bolniki z napredovalimi malignimi obolenji imajo lahko številna sočasna zdravstvena stanja, ki lahko otežijo oceno vzrokov neželenih učinkov zaradi različnih simptomov, povezanih z osnovno boleznijo, njenim napredovanjem in sočasno uporabo številnih zdravil.

V kliničnih preskušanjih z bolniki s KML so prekinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov zdravila zabeležili pri 2,4 % na novo diagnosticiranih bolnikov, 4 % bolnikov v pozni kronični fazi po neuspešnem zdravljenju z interferonom, 4 % bolnikov v pospešeni fazi po neuspešnem zdravljenju z interferonom in 5 % bolnikov v blastni krizi po neuspešnem zdravljenju z interferonom. Pri GIST so preskušano zdravilo zaradi neželenih učinkov zdravila nehali dajati 4 % bolnikov.

Neželeni učinki so bili podobni pri vseh indikacijah, razen pri dveh. Mielosupresija je bila pogostejša pri bolnikih s KML kot pri bolnikih z GIST, kar je bila verjetno posledica osnovne bolezni. V študiji na bolnikih z neresektabilnimi in/ali metastatskimi GIST je imelo 7 (5 %) bolnikov gastrointestinalne krvavitve 3. ali 4. stopnje po CTC (3 bolniki), intratumorske krvavitve (3 bolniki) ali obe vrsti krvavitev (1 bolnik). Mogoče je, da so gastrointestinalne krvavitve nastale na mestih gastrointestinalnih tumorjev (glejte poglavje 4.4). Gastrointestinalne in tumorske krvavitve so lahko resne in včasih smrtne. Z zdravilom povezani neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali ($\geq 10\%$) pri obeh indikacijah, so bili blaga navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, utrujenost, mialgija, mišični krči in izpuščaji. V vseh študijah so pogosto opazili površinske edeme, še zlasti periorbitalne edeme in edeme spodnjih udov. Vendar pa so bili ti edemi le redko hudi in jih je mogoče obvladovati z diuretiki, drugimi podpornimi ukrepi ali z zmanjšanjem odmerka imatiniba.

Ko so imatinib uporabili v kombinaciji z visokoodmerno kemoterapijo pri bolnikih s Ph+ ALL, so opazili prehodno toksičnost za jetra v obliki zvišanja transaminaz in hiperbilirubinemije. Baza podatkov o do zdaj sporočenih neželenih dogodkih pri otrocih je majhna, vendar se podatki v njej ujemajo z varnostnim profilom zdravila pri odraslih bolnikih s Ph+ ALL. Čeprav je baza podatkov za otroke s Ph+ ALL zelo majhna, se zaenkrat niso pojavili nobeni novi pomisleki glede varnosti.

Različne neželene reakcije, na primer plevralni izliv, ascites, pljučni edem in hitro naraščanje telesne mase, bodisi s površinskimi edemi bodisi brez njih, imenujemo s skupnim izrazom „zastajanje tekočine“. Te reakcije lahko običajno zdravimo z začasno ukinitvijo imatiniba, diuretiki in drugimi ustreznimi podpornimi ukrepi. Vendar pa so nekatere od teh reakcij lahko resne ali smrtno nevarne, tako da je več bolnikov v blastni krizi že umrlo zaradi zapletene klinične anamneze plevralnega izliva, kongestivnega srčnega popuščanja in odpovedi ledvic. Pediatrična klinična preskušanja niso prinesla posebnih ugotovitev o varnosti.

Neželeni učinki

Neželeni učinki, o katerih so poročali več kot enkrat, so navedeni spodaj po organskih sistemih in po pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $\leq 1/1000$); zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po pogostnosti, pri čemer so najpogostejši navedeni najprej.

Neželeni učinki, navedeni v preglednici 1, in njihove pogostnosti temeljijo na glavnih registracijskih študijah.

Preglednica 1 Neželeni učinki v kliničnih študijah

Infekcijske in parazitske bolezni	
<i>Občasni:</i>	herpes zoster, herpes simpleks, nazofaringitis, pljučnica ¹ , sinusitis, celulitis, okužba zgornjih dihal, gripa, okužba sečil, gastroenteritis, sepsa
<i>Redki:</i>	glivična okužba
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
<i>Redki:</i>	sindrom tumorske lize
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
<i>Zelo pogosti:</i>	nevtropenija, trombocitopenija, anemija
<i>Pogosti:</i>	pancitopenija, febrilna nevtropenija
<i>Občasni:</i>	trombocitopenija, limfopenija, depresija kostnega mozga, eozinofilija, limfadenopatija
<i>Redki:</i>	hemolitična anemija
Presnovne in prehranske motnje	
<i>Pogosti:</i>	anoreksija
<i>Občasni:</i>	hipokaliemija, povečan apetit, hipofosfatemija, zmanjšan apetit, dehidracija, protin, hiperurikemija, hiperkalcemija, hiperglikemija, hiponatriemija
<i>Redki:</i>	hiperkaliemija, hipomagneziemija
Psihiatrične motnje	
<i>Pogosti:</i>	nespečnost
<i>Občasni:</i>	depresija, zmanjšan libido, anksioznost
<i>Redki:</i>	zmedenost
Bolezni živčevja	
<i>Zelo pogosti:</i>	glavobol ²
<i>Pogosti:</i>	omotica, parestezija, motnje okušanja, hipoestezija
<i>Občasni:</i>	migrena, zaspanost, sinkopa, periferna nevropatija, motnje spomina, išias, sindrom nemirnih nog, tremor, možganska krvavitev
<i>Redki:</i>	zvišan intrakranialni tlak, krči, optični nevritis
Očesne bolezni	
<i>Pogosti:</i>	edem vek, povečano solzenje, veznična krvavitev, vnetje očesnih veznic, suhe oči, zamegljen vid
<i>Občasni:</i>	draženje očesa, bolečine v očesu, orbitalni edem, krvavitev v beločnico, krvavitev v mrežnico, blefaritis, makularni edem
<i>Redki:</i>	siva mrena, glavkom, papiloedem
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
<i>Občasni:</i>	vtroglavica, tinitus, izguba sluha
Srčne bolezni	
<i>Občasni:</i>	palpitacije, tahikardija, kongestivno srčno popuščanje ³ , pljučni edem
<i>Redki:</i>	aritmija, atrijska fibrilacija, zastoj srca, miokardni infarkt, angina pectoris,
Žilne bolezni⁴	
<i>Pogosti:</i>	zardevanje, krvavitev
<i>Občasni:</i>	hipertenzija, hematoma, subduralni hematoma, hladne okončine, hipotenzija,
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
<i>Pogosti:</i>	dispneja, epistaksa, kašelj

<i>Občasni:</i>	plevralni izliv ⁵ , bolečine v žrelu in grlu, faringitis
<i>Redki:</i>	plevritična bolečina, pljučna fibroza, pljučna hipertenzija, pljučna
Bolezni prebavil	
<i>Zelo pogosti:</i>	navzea, driska, bruhanje, dispepsija, bolečine v trebuhu ⁶
<i>Pogosti:</i>	flatulenca, napihnjen trebuh, gastroezofagealni refluks, zaprtje, suha usta,
<i>Občasni:</i>	stomatitis, razjede ustne sluznice, krvavitev v prebavilih ⁷ , spahovanje, melena,
<i>Redki:</i>	kolitis, ileus, vnetna črevesna bolezen

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
<i>Pogosti:</i>	zvišani jetrni encimi
<i>Občasni:</i>	hiperbilirubinemija, hepatitis, zlatenica
<i>Redki:</i>	odpoved jeter ⁸ , nekroza jeter
Bolezni kože in podkožja	
<i>Zelo pogosti:</i>	periorbitalni edem, dermatitis/ekcem/izpuščaj
<i>Pogosti:</i>	pruritus, edem obraza, suha koža, eritem, alopecija, nočno potenje, preobčutljivostne reakcije na svetlobo
<i>Občasni:</i>	pustulozni izpuščaj, kontuzije, povečano potenje, urtikarija, ekhimoza, povečana nagnjenost k modricam, hipotrihoza, hipopigmentacija kože, eksfoliativni dermatitis, lomljenje nohtov, folikulitis, petehije, psoriza, purpura, hiperpigmentacija kože, bulozne erupcije
<i>Redki:</i>	akutna febrilna nevtrofilna dermatoza (Sweetov sindrom), sprememba barve nohtov, angionevrotični edem, mehurčkasti izpuščaj, multiformni eritem, levkocitoklastični vaskulitis, Stevens-Johnsonov sindrom, akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
<i>Zelo pogosti:</i>	mišični spazmi in krči, mišično-skeletne bolečine, vključno z mialgijo, artralgijsko in bolečinami v kosteh ⁹
<i>Pogosti:</i>	otekanje sklepov
<i>Občasni:</i>	okorelost sklepov in mišic
<i>Redki:</i>	oslabelost mišic, artritis, rabdomioliza/miopatija
Bolezni sečil	
<i>Občasni:</i>	bolečine v ledvicah, hematurija, akutna odpoved ledvic, pogostejše odvajanje vode
Motnje reprodukcije in dojk	
<i>Občasni:</i>	ginekomastija, erektilna disfunkcija, menorangija, neredne menstrualne krvavitve, motnje spolnih funkcij, boleče bradavice, povečanje dojk, edem skrotuma
<i>Redki:</i>	krvavitev v rumeno telesce/krvavitev v ovarijsko cisto
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
<i>Zelo pogosti:</i>	zastajanje tekočine in edem, utrujenost
<i>Pogosti:</i>	oslabelost, pireksija, anasarka, mrzlica, okorelost
<i>Občasni:</i>	bolečine v prsnem košu, slabo počutje
Preiskave	
<i>Zelo pogosti:</i>	povečanje telesne mase
<i>Pogosti:</i>	zmanjšanje telesne mase
<i>Občasni:</i>	zvišane vrednosti kreatinina v krvi, zvišane vrednosti kreatin-fosfokinaze v krvi,
<i>Redki:</i>	zvišane vrednosti amilaze v krvi

- 1 O pljučnici so najpogosteje poročali pri bolnikih s preobrazbo KML in bolnikih z GIST.
- 2 Glavobol je bil najpogostejši pri bolnikih z GIST.
- 3 Dogodke v zvezi s srcem, vključno s kongestivnim srčnim popuščanjem, so na podlagi enote bolnik-letu pogosteje opažali pri bolnikih s preobrazbo KML kot pri bolnikih s KML v kronični fazi.
- 4 Vročinski oblivi so bili najpogostejši pri bolnikih z GIST, krvavitve (hematomi in krvavitve) pa so bile najpogostejše pri bolnikih z GIST in s preobrazbo KML (KML v pospešeni fazi in KML v blastni krizi).
- 5 O plevralnem izlivu so pogosteje poročali pri bolnikih z GIST in bolnikih s preobrazbo KML (KML v pospešeni fazi in KML v blastni krizi) kot pri bolnikih s KML v kronični fazi.

- 6+7 Bolečine v trebuhu in krvavitev v prebavilih so najpogosteje opažali pri bolnikih z GIST.
 8 Poročali so o nekaj primerih odpovedi jeter in nekroze jeter s smrtnim izidom.
 9 Mišično-skeletne bolečine in z njimi povezane dogodke so pogosteje opažali pri bolnikih s KML kot pri bolnikih z GIST.

O naslednjih vrstah neželenih učinkov so v glavnem poročali na podlagi izkušenj z imatinibom v obdobju trženja. To vključuje tako spontana poročila o primerih kot tudi resne neželene dogodke iz tekočih študij, programov razširjene uporabe, kliničnih farmakoloških študij in raziskovalnih študij pri neodobrenih indikacijah. Ker so o teh neželenih učinkih poročali pri bolnikih iz populacij nedoločljive velikosti, ni vedno mogoče zanesljivo določiti pogostnosti teh neželenih učinkov oziroma ugotoviti njihove vzročne povezave z izpostavljenostjo imatinibu.

Preglednica 2 Neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
Neznana pogostnost:	krvavitev iz tumorja/nekroza tumorja
Bolezni imunskega sistema	
Neznana pogostnost:	anafilaktični šok
Bolezni živčevja	
Neznana pogostnost:	možganski edem
Očesne bolezni	
Neznana pogostnost:	krvavitev v steklovino
Srčne bolezni	
Neznana pogostnost:	perikarditis, tamponada srca
Žilne bolezni	
Neznana pogostnost:	tromboza/embolija
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
Neznana pogostnost:	akutna respiratorna odpoved ¹ , intersticijska pljučna bolezen
Bolezni prebavil	
Neznana pogostnost:	ileus/zapora črevesja, perforacija prebavil, divertikulitis
Bolezni kože in podkožja	
Neznana pogostnost:	sindrom palmoplantarne eritrodisestezijske, lihenoidna keratoza, lichen planus, toksična epidermalna nekroliza
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Neznana pogostnost:	avaskularna nekroza/nekroza kolka, zaostajanje v rasti pri otrocih

¹ Pri bolnikih z napredovalo boleznijo, s hudimi okužbami, hudo nevtropenijo in drugimi resnimi sočasnimi boleznimi so poročali o smrtnih primerih.

Nenormalni izvidi laboratorijskih preiskav

Hematologija

Pri bolnikih s KML so v vseh študijah redno opažali citopenije, zlasti nevtropenijo in trombocitopenijo, pri čemer podatki kažejo, da so lahko pogostejše pri velikih odmerkih ≥ 750 mg (študija I. faze). Vendar pa je bilo pojavljanje citopenij nedvomno odvisno tudi od stadija bolezni, saj so bile nevtropenije 3. ali 4. stopnje ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) in trombocitopenije (koncentracija trombocitov $< 50 \times 10^9/l$) 4- do 6-krat pogostejše pri bolnikih v blastni krizi in pospešeni fazi (nevtropenija 59–64 % in trombocitopenija 44–63 %) kot pri na novo diagnosticiranih bolnikih s KML v kronični fazi (nevtropenija 16,7 % in trombocitopenija 8,9 %). Pri na novo diagnosticiranih KML v kronični fazi so opazili nevtropenijo 4. stopnje ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) in trombocitopenijo 4. stopnje (koncentracija trombocitov $< 10 \times 10^9/l$) pri 3,6 % oziroma < 1 % bolnikov. Epizode nevtropenije oziroma trombocitopenije so povprečno trajale od 2 do 3 tedne oziroma od 3 do 4 tedne. Te dogodke je običajno mogoče obvladati bodisi z zmanjšanjem odmerka bodisi z začasno prekinitvijo zdravljenja z imatinibom, v redkih primerih pa so lahko razlog za trajno prekinitve zdravljenja. Pri pediatričnih bolnikih s KML so bili najpogostejši toksični učinki citopenije 3. ali 4. stopnje, med

katerimi so bile nevtropenija, trombocitopenija in anemija. Te se običajno pojavijo v prvih nekaj mesecih zdravljenja.

V študiji na bolnikih z neresektabilnimi in/ali metastatskimi GIST so pri 5,4 % oziroma 0,7 % bolnikov poročali o anemiji 3. in 4. stopnje, ki je bila morda vsaj pri nekaterih od njih povezana z gastrointestinalnimi ali intratumorskimi krvavitvami. Nevtropenijo 3. in 4. stopnje so opazili pri 7,5 % oziroma 2,7 % bolnikov, trombocitopenijo 3. stopnje pa pri 0,7 % bolnikov. Pri nobenem bolniku se ni razvila trombocitopenija 4. stopnje. Do zmanjšanja koncentracij belih krvnih celic in nevtrofilcev je prišlo predvsem v prvih šestih tednih zdravljenja, zatem pa so vrednosti ostale relativno stabilne.

Biokemija

Pri bolnikih s KML so opažali močno zvišanje transaminaz (< 5 %) ali bilirubina (< 1 %), kar so običajno popravili z zmanjšanjem odmerka ali s prekinitvijo zdravljenja (mediana trajanja teh epizod je bila približno en teden). Zaradi nenormalnih izvidov jetrnih preiskav so zdravljenje trajno prekinili pri manj kot 1 % bolnikov s KML. Pri bolnikih z GIST (študija B2222) so ugotovili 6,8 % zvišanj ALT (alanin-aminotransferaza) 3. ali 4. stopnje in 4,8 % zvišanj AST (aspartat-aminotransferaza) 3. ali 4. stopnje. Zvišanje bilirubina je bilo pod 3 %.

Zabeležili so tudi nekaj primerov citolitičnega in holestatičnega hepatitisa in odpovedi jeter; nekateri primeri so se končali s smrtjo, vključno pri enem bolniku, ki je jemal velike odmerke paracetamola.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno.

Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj z odmerki, večjimi od priporočenega terapevtskega odmerka, ni veliko. V literaturi in spontano so poročali o posameznih primerih prevelikega odmerjanja imatiniba. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika opazovati in uvesti ustrezno simptomatsko zdravljenje. V navedenih primerih je bil izid prevelikega odmerjanja večinoma opisan kot „izboljšanje stanja“ ali „okrevanje“. Dogodki, o katerih so poročali pri uporabi različnih odmerkov, so bili naslednji:

Odrasla populacija

1200 do 1600 mg (trajanje zdravljenja od 1 do 10 dni): navzea, bruhanje, driska, izpuščaj, eritem, edem, otekanje, utrujenost, mišični spazmi, trombocitopenija, pancitopenija, bolečine v trebuhu, glavobol, zmanjšan tek.

1800 do 3200 mg (do 3200 mg na dan v obdobju 6 dni): oslabeledost, mialgija, zvišana kreatin-fosfokinaza, zvišan bilirubin, bolečine v prebavilih.

6400 mg (enkratni odmerek): v literaturi je opisan en primer pri bolniku, pri katerem je prišlo do navzee, bruhanja, bolečin v trebuhu, povišane telesne temperature, otekanja obraza, zmanjšanja koncentracije nevtrofilcev in zvišanja transaminaz.

8 do 10 g (enkratni odmerek): poročali so o bruhanju in bolečinah v prebavilih.

Pediatrična populacija

Pri enem 3 leta starem dečku, ki je bil izpostavljen enkratnemu 400-mg odmerku, je prišlo do bruhanja, driske in anoreksije, pri drugem 3 leta starem dečku, ki je bil izpostavljen enkratnemu 980-mg odmerku, pa je prišlo do znižanja koncentracije belih krvnih celic in driske.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika opazovati in uvesti ustrezno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralec protein-tirozin-kinaze, oznaka ATC: L01XE01

Mehanizem delovanja

Imatinib je majhna molekula in je zaviralec protein-tirozin-kinaze, ki močno zavira delovanje tirozin-kinaze Bcr-Abl ter tudi nekatere receptorske tirozin-kinaze: Kit, ki je receptor za faktor matičnih celic (stem cell factor – SCF), ki ga kodira protoonkogen c-Kit, receptorje za diskoidinsko domeno (DDR1 in DDR2), receptor za kolonije stimulirajoči faktor (CSF-1R) ter alfa- in beta-receptorje za rastni faktor iz trombocitov (PDGFR-alfa in PDGFR-beta). Imatinib lahko zavira tudi celične dogodke, ki so posledica aktivacije navedenih receptorskih kinaz.

Farmakodinamični učinki

Imatinib je zaviralec protein-tirozin-kinaze, ki močno zavira tirozin-kinazo Bcr-Abl na *in vitro*, celični ter *in vivo* ravni. Učinkovina selektivno zavira proliferacijo in inducira apoptozo pri celičnih linijah s prisotnostjo Bcr-Abl in novih levkemičnih celicah bolnikov s KML s prisotnim kromosomom Philadelphia in bolnikov z akutno limfoblastno levkemijo (ALL).

In vivo je učinkovina, ko so jo uporabili samostojno pri živalskih modelih s tumorskimi celicami s prisotnim Bcr-Abl, pokazala protitumorsko delovanje.

Imatinib je tudi zaviralec receptorskih tirozin-kinaz za rastni faktor iz trombocitov (PDGF) in PDGF-R in zavira celične dogodke, ki jih posredujeta PDGF. Konstitutivna aktivacija receptorja za rastni faktor iz trombocitov ali Abl protein-tirozin-kinaze kot posledica združitve različnih sodelujočih proteinov ali konstitutivna tvorba PDGF sta vpleteni v patogenezo MDS/MPB, HES/KEL in DFSP. Imatinib zavira signaliziranje in proliferacijo celic, ki ju povzroča napačno uravnvano delovanje PDGFR in Abl kinaze.

Klinične študije pri kronični mieloični levkemiji

Učinkovitost imatiniba temelji na stopnji splošnega hematološkega in citogenetskega odziva ter preživetju brez napredovanja bolezni. Nadzorovanih kliničnih preskušanj, ki bi potrdila klinične koristi, na primer izboljšanje bolezenskih simptomov ali podaljšanje preživetja, niso izvedli.

Opravili so eno obsežno mednarodno odprto nenadzorovano študijo II. faze pri bolnikih s KML s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+) v fazi blastne krize. V dveh študijah I. faze in eni študiji II. faze pa so zdravili tudi otroke.

V klinični študiji je bilo 38 % bolnikov starih ≥ 60 let, 12 % bolnikov pa ≥ 70 let.

Mieloična blastna kriza: vključenih je bilo 260 bolnikov z mieloično blastno krizo. 95 (37 %) bolnikov je predhodno prejelo kemoterapijo za zdravljenje bodisi pospešene faze bodisi blastne krize („predhodno zdravljeni bolniki“), medtem ko 165 (63 %) bolnikov ni prejelo predhodnega zdravljenja („nezdravljeni

bolniki“). Prvih 37 bolnikov je začelo zdravljenje s 400 mg, nato pa je bil protokol spremenjen tako, da je omogočal večje odmerjanje, tako da je preostalih 223 bolnikov začelo zdravljenje s 600 mg.

Primarna spremenljivka učinkovitosti je bila stopnja hematološkega odziva, opisanega bodisi kot popolni hematološki odziv, kot odsotnost znakov levkemije (tj., izginotje blastov iz kostnega mozga in krvi, a brez popolnega okrevanja periferne krvi kot pri popolnem odzivu) ali kot vrnitev KML v kronični fazi. V tej študiji so hematološki odziv dosegli pri 31 % bolnikov (pri 36 % predhodno nezdravljenih bolnikov in 22 % predhodno zdravljenih bolnikov). Poleg tega je bila stopnja odziva višja pri bolnikih, zdravljenih s 600 mg (33 %), kot pri bolnikih, zdravljenih s 400 mg (16 %, $p = 0,0220$). Tekoča ocena mediane preživetja predhodno nezdravljenih oziroma zdravljenih bolnikov je bila 7,7 oziroma 4,7 meseca.

Limfoidna blastna kriza: v študije I. faze je bilo vključeno omejeno število bolnikov ($n = 10$). Stopnja hematološkega odziva je bila 70 %, trajal pa je 2–3 mesece.

Preglednica 3 Odziv pri odraslih bolnikih s KML v klinični študiji

	Študija 0102, podatki po 38 mesecih Mieloična blastna kriza ($n = 260$)
	% bolnikov (IZ _{95%})
Hematološki odziv ¹	31 % (25,2–36,8)
Popoln hematološki odziv (PHO)	8 %
Nobenih znakov levkemije (NZL)	5 %
Vrnitev v kronično fazo (VKF)	18 %
Pomemben citogenetski odziv ²	15 % (11,2–20,4)
Popoln	7 %
(Potrjen ³) [95-% IZ]	(2 %) [0,6–4,4]
Delen	8 %

¹ Merila za določitev hematološkega odziva (vsi odzivi morajo biti potrjeni po ≥ 4 tednih):
 PHO: [ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombociti $> 100 \times 10^9/l$, brez blastov v krvi, blasti v KM < 5 % in brez ekstramedularne bolezni]
 NZL: enaki kriteriji kot za PHO, razen ANC $> 1 \times 10^9/l$ in trombociti $> 20 \times 10^9/l$
 VKF: < 15 % blastov v KM in PK, < 30 % blastov + promielocitov v KM in PK, < 20 % bazofilcev v PK, brez ekstramedularne bolezni, razen v vranici in jetrih.
 KM = kostni mozeg
 PK = periferna kri

² Merila za določitev citogenetskega odziva:
 Pomemben odziv združuje tako popolne kot delne odzive: popoln (0 % Ph+ metafaz), delen (1–35 %).

³ Popoln citogenetski odziv, potrjen z drugo citogenetsko preiskavo kostnega mozga, opravljeno vsaj en mesec po prvi analizi kostnega mozga.

Pediatrični bolniki: v preskušanje s povečevanjem odmerka I. faze so vključili skupaj 26 pediatričnih bolnikov, starih < 18 let, bodisi s KML v kronični fazi ($n = 11$) bodisi s KML v blastni krizi ali Ph+ akutnimi levkemijami ($n = 15$). To je bila skupina bolnikov, ki so bili že pred tem obsežno zdravljeni, saj jih je 46 % prestalo presaditev kostnega mozga, 73 % pa kemoterapijo z več zdravili. Bolniki so bili zdravljeni z odmerki imatiniba 260 mg/m²/dan ($n = 5$), 340 mg/m²/dan ($n = 9$), 440 mg/m²/dan ($n = 7$) in 570 mg/m²/dan ($n = 5$). Od 9 bolnikov s KML v kronični fazi in razpoložljivimi citogenetskimi podatki so 4 (44 %) oziroma 3 (33 %) dosegli popoln oziroma delen citogenetski odziv, kar je pomenilo 77-odstotno stopnjo pomembnega citogenetskega odziva.

V odprto multicentrično preskušanje II. faze z eno skupino so vključili skupno 51 pediatričnih bolnikov z na novo diagnosticirano in nezdravljeno KML v kronični fazi. Bolnike so zdravili z odmerki imatiniba 340 mg/m²/dan brez prekinitve, saj ni bilo toksičnih učinkov, zaradi katerih bi morali zmanjšati odmerjanje. Zdravljenje z imatinibom je pri na novo diagnosticiranih pediatričnih bolnikih povzročilo hiter odziv, saj jih je po 8 tednih zdravljenja 78 % doseglo popoln hematološki odziv. Ob visoki stopnji popolnega hematološkega odziva je v 65 % prišlo tudi do popolnega citogenetskega odziva, kar je primerljivo z rezultati, zabeleženimi pri odraslih. Poleg tega so pri 16 % bolnikov zabeležili tudi delen citogenetski odziv, kar pomeni 81 % bolnikov s pomembnim citogenetskim odzivom. Večina bolnikov, ki je dosegla popoln citogenetski odziv, ga je dosegla med 3. in 10. mesecem, pri čemer je bil povprečen čas do odziva po Kaplan-Meierjevi oceni 5,6 meseca.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z imatinibom za vse podskupine pediatrične populacije s kronično mieloično levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia (s translokacijo bcr-abl) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Klinične študije pri Ph+ ALL

Novo odkrita Ph+ ALL: v kontrolirani študiji (ADE10) imatiniba v primerjavi z indukcijo s kemoterapijo pri 55 bolnikih z na novo odkrito boleznijo, ki so bili stari 55 let ali več, je imatinib kot edino zdravilo povzročil značilno večji delež bolnikov s popolnim hematološkim odzivom kot kemoterapija (96,3 % v primerjavi s 50 %; p = 0,0001). Ko so imatinib uporabili kot reševalno zdravljenje pri bolnikih, pri katerih ni bilo odziva ali pa je bil odziv na kemoterapijo slab, je 9 bolnikov od 11 (81,8 %) doseglo popoln hematološki odziv. Ta klinični učinek je bil povezan z večjim zmanjšanjem količine transkriptov bcr-abl pri bolnikih, zdravljenih z imatinibom, kot pri skupini, zdravljeni s kemoterapijo po 2 tednih zdravljenja (p = 0,02). Vsi bolniki so prejeli imatinib in konsolidacijsko kemoterapijo po indukciji (glejte preglednico 4). Ravni transkriptov bcr-abl so bile po 8 tednih v obeh krakih enake. Kot je bilo pričakovati glede na zasnovano študijo, ni bilo nobene razlike v trajanju remisij, preživetju brez bolezni ali preživetju nasploh, čeprav so imeli bolniki s popolnim molekularnim odzivom in tisti z minimalno rezidualno boleznijo boljši izid glede trajanja remisije (p = 0,01) in preživetja brez bolezni (p = 0,02).

Pri populaciji 211 bolnikov z na novo odkrito Ph+ ALL iz štirih nekontroliranih kliničnih študij (AAU02, ADE04, AJP01 in AUS01) se rezultati ujemajo z zgoraj opisanimi. Imatinib je v kombinaciji z indukcijo s kemoterapijo (glejte preglednico 4) povzročil popoln hematološki odziv pri 93 % (147 od 158 za oceno primernih bolnikov) in pomemben citogenetski odziv pri 90 % (19 od 21 za oceno primernih bolnikov). Delež bolnikov s popolnim molekularnim odzivom je bil 48 % (49 od 102 za oceno primernih bolnikov). V dveh študijah (AJP01 in AUS01) sta preživetje brez bolezni (DSF - disease-free survival) in celokupno preživetje (OS - overall survival) pogosto presežala 1 leto in sta bila daljša kot pri zgodovinskih kontrolah (DFS p < 0,001; OS p < 0,0001).

Preglednica 4 Kemoterapevtske sheme, uporabljene v kombinaciji z imatinibom

Študija ADE10	
Predhodna faza	DEX 10 mg/m ² peroralno, 1.–5. dan; CP 200 mg/m ² i.v., 3., 4., 5. dan; MTX 12 mg intratekalno, 1. dan
Indukcija remisije	DEX 10 mg/m ² peroralno, 6.–7., 13.–16. dan; VCR 1 mg i.v., 7. in 14. dan; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 ure), 7., 8., 14., 15. dan; CP 500 mg/m ² i.v. (1 ura) 1. dan; Ara-C 60 mg/m ² i.v., 22.–25., 29.–32. dan
Konsolidacijska terapija I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 ur), 1., 15. dan; 6-MP 25 mg/m ² peroralno, 1.–20. dan
Konsolidacijska terapija II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 ura), 1.–5. dan; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 ura), 1.–5. dan
Študija AAU02	

Indukcijsko zdravljenje (novo odkrita Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., 1.–3., 15.–16. dan; VCR skupni odmerek 2 mg i.v., 1., 8., 15., 22. dan; CP 750 mg/m ² i.v., 1., 8. dan; prednizon 60 mg/m ² peroralno, 1.–7., 15.–21. dan; IDA 9 mg/m ² peroralno, 1.–28. dan; MTX 15 mg intratekalno, 1., 8., 15., 22. dan; Ara-C 40 mg intratekalno, 1., 8., 15., 22. dan; metilprednizolon 40 mg intratekalno, 1., 8., 15., 22. dan
Konsolidacija (novo odkrita Ph+ ALL)	Ara-C 1.000 mg/m ² /12 ur i.v. (3 ure), 1.–4. dan; mitoksantron 10 mg/m ² i.v. 3.–5. dan; MTX 15 mg intratekalno, 1. dan; metilprednizolon 40 mg intratekalno, 1. dan

Študija ADE04

Predhodna faza	DEX 10 mg/m ² peroralno, 1.–5. dan; CP 200 mg/m ² i.v., 3.–5. dan; MTX 15 mg intratekalno, 1. dan
Indukcijsko zdravljenje I	DEX 10 mg/m ² peroralno, 1.–5. dan; VCR 2 mg i.v., 6., 13., 20. dan; daunorubicin 45 mg/m ² i.v., 6.–7., 13.–14. dan
Indukcijsko zdravljenje II	CP 1 g/m ² i.v. (1 ura), 26., 46. dan; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 ura), 28.–31., 35.–38., 42.–45. dan; 6-MP 60 mg/m ² peroralno, 26.–46. dan
Konsolidacijsko zdravljenje	DEX 10 mg/m ² peroralno, 1.–5. dan; vindezin 3 mg/m ² i.v., 1. dan; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 ur), 1. dan; etopozid 250 mg/m ² i.v. (1 ura) 4.–5. dan; Ara-C 2 × 2 g/m ² i.v. (3 ure, na 12 ur), 5. dan

Študija AJP01

Indukcijsko zdravljenje	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 ure), 1. dan; daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 ura), 1.–3. dan; vinkristin 1,3 mg/m ² i.v., 1., 8., 15., 21. dan; prednizon 60 mg/m ² /dan peroralno
Konsolidacijsko zdravljenje	Izmenična kemoterapija: visokoodmerna kemoterapija z MTX 1 g/m ² i.v. (24 ur), 1. dan in Ara-C 2 g/m ² i.v. (na 12 ur), 2.–3. dan, v 4 ciklikih
Vzdrževanje	VCR 1,3 g/m ² i.v., 1. dan; prednizon 60 mg/m ² peroralno, 1.–5. dan

Študija AUS01

Indukcijsko-konsolidacijsko zdravljenje	Hyper-CVAD shema: CP 300 mg/m ² i.v. (3 ure, na 12 ur), 1.–3. dan; vinkristin 2 mg i.v., 4., 11. dan; doksorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 ur), 4. dan; DEX 40 mg/dan 1.–4. in 11.–14. dan, izmenjuje z MTX 1 g/m ² i.v. (24 ur), 1. dan, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 uri, na 12 ur), 2.–3. dan (skupno 8 ur)
Vzdrževanje	VCR 2 mg i.v. mesečno v obdobju 13 mesecev; prednizon 200 mg peroralno, 5 dni na mesec v obdobju 13 mesecev

Vse terapevtske sheme vključujejo aplikacijo kortikosteroidov za zaščito centralnega živčnega sistema

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

Pediatrični bolniki: V odprto, nerandomizirano, multicentrično študijo faze III z oznako I2301 in z zaporednimi kohortami so vključili skupno 93 otrok, mladostnikov in mladih odraslih (starih od 1 do 22 let) s Ph+ ALL in jih zdravili z zdravilom imatinib (340 mg/m²/dan) v kombinaciji z intenzivno kemoterapijo po indukcijskem zdravljenju. Bolnikom v kohortah 1-5 so zdravilo imatinib odmerjali intermitentno, pri čemer je bilo v vsaki nadaljnji kohorti trajanje zdravljenja daljše, začetek zdravljenja z zdravilom imatinib pa zgodnejši, tako da je bila v 1. kohorti intenzivnost zdravljenja z zdravilom imatinib najnižja, v 5. kohorti pa najvišja (najdaljše trajanje zdravljenja glede na število dni neprekinjenega enkrat dnevnega odmerjanja zdravila imatinib pri prvem poteku kemoterapije). Pri bolnikih v 5. kohorti (n=50) je neprekinjena vsakodnevna izpostavljenost zdravilu imatinib zgodaj v poteku zdravljenja v kombinaciji s kemoterapijo

povečala delež bolnikov s 4-letnim preživetjem brez dogodkov (EFS - event-free survival) v primerjavi z zgodovinskimi kontrolami (n=120), ki so prejemale standardno kemoterapijo brez zdravila imatinib (69,6 % v primerjavi z 31,6 %). Ocenjen delež bolnikov s 4-letnim celokupnim preživetjem (OS - overall survival) v 5. kohorti je bil 83,6 % v primerjavi s 44,8 % pri zgodovinskih kontrolah. 20 od 50 bolnikov (40 %) v 5. kohorti so presadili krvotvorne matične celice.

Preglednica5 Kemoterapevtske sheme, uporabljene v kombinaciji z imatinibom v študiji I2301

1. konsolidacijski blok (3 tedne)	VP-16 (100 mg/m ² /dan, i.v.): 1.-5. dan ifosfamid (1,8 g/m ² /dan, i.v.): 1.-5. dan MESNA (360 mg/m ² /odmerek vsake 3 ure, x 8 odmerkov/dan, i.v.): 1.-5. dan G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 6.-15. dan oziroma do ANC > 1500 po doseženem najnižjem številu i.t. metotreksat (prilagojen na starost): SAMO 1. dan trojno i.t. zdravljenje (prilagojeno na starost): 8. in 15. dan
2. konsolidacijski blok (3 tedne)	metotreksat (5 g/m ² v času 24 ur, i.v.): 1. dan levkovorin (75 mg/m ² 36 ur po začetku, i.v.; 15 mg/m ² i.v. ali peroralno vsakih 6 ur x 6 odmerkov) iii: 2. in 3. dan trojno i.t. zdravljenje (prilagojeno na starost): 1. dan ARA-C (3 g/m ² /odmerke vsakih 12 ur x 4, i.v.): 2. in 3. dan G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 4.-13. dan oziroma do ANC > 1500 po doseženem najnižjem številu
1. reindukcijski blok (3 tedne)	VCR (1,5 mg/m ² /dan, i.v.): 1., 8. in 15. dan DAUN (45 mg/m ² /dan bolus, i.v.): 1. in 2. dan CPM (250 mg/m ² /odmerek vsakih 12 ur x 4 odmerki, i.v.): 3. in 4. dan PEG-ASP (2500 i.e./m ² , i.m.): 4. dan G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 5.-14. dan oziroma do ANC > 1500 po doseženem najnižjem številu trojno i.t. zdravljenje (prilagojeno na starost): 1. in 15. dan DEX (6 mg/m ² /dan, peroralno): 1.-7. dan in 15.-21. dan
1. intenzifikacijski blok (9 tednov)	metotreksat (5 g/m ² v času 24 ur, i.v.): 1. in 15. dan levkovorin (75 mg/m ² 36 ur po začetku, i.v.; 15 mg/m ² i.v. ali peroralno vsakih 6 ur x 6 odmerkov) iii: 2., 3., 16. in 17. dan trojno i.t. zdravljenje (prilagojeno na starost): 1. in 22. dan VP-16 (100 mg/m ² /dan, i.v.): 22.-26. dan CPM (300 mg/m ² /dan, i.v.): 22.-26. dan MESNA (150 mg/m ² /dan, i.v.): 22.-26. dan G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 27.-36. dan oziroma do ANC > 1500 po doseženem najnižjem številu ARA-C (3 g/m ² , vsakih 12 ur, i.v.): 43. in 44. dan L-ASP (6000 i.e./m ² , i.m.): 44. dan
2. reindukcijski blok (3 tedne)	VCR (1,5 mg/m ² /dan, i.v.): 1., 8. in 15. dan DAUN (45 mg/m ² /dan bolus, i.v.): 1. in 2. dan CPM (250 mg/m ² /odmerek vsakih 12 ur x 4 odmerki, i.v.): 3. in 4. dan PEG-ASP (2500 i.e./m ² , i.m.): 4. dan G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 5.-14. dan oziroma do ANC > 1500 po doseženem najnižjem številu trojno i.t. zdravljenje (prilagojeno na starost): 1. in 15. dan DEX (6 mg/m ² /dan, peroralno): 1.-7. dan in 15.-21. dan
2. intenzifikacijski blok (9 tednov)	metotreksat (5 g/m ² v času 24 ur, i.v.): 1. in 15. dan levkovorin (75 mg/m ² 36 ur po začetku, i.v.; 15 mg/m ² i.v. ali peroralno vsakih 6 ur x 6 odmerkov) iii: 2., 3., 16. in 17. dan trojno i.t. zdravljenje (prilagojeno na starost): 1. in 22. dan VP-16 (100 mg/m ² /dan, i.v.): 22.-26. dan CPM (300 mg/m ² /dan, i.v.): 22.-26. dan MESNA (150 mg/m ² /dan, i.v.): 22.-26. dan G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 27.-36. dan oziroma do ANC > 1500 po doseženem najnižjem številu ARA-C (3 g/m ² , vsakih 12 ur, i.v.): 43. in 44. dan L-ASP (6000 i.e./m ² , i.m.): 44. dan
vzdrževalno zdravljenje (8-tedenski ciklusi) 1.-4. cikel	MTX (5 g/m ² v času 24 ur, i.v.): 1. dan levkovorin (75 mg/m ² 36 ur po začetku, i.v.; 15 mg/m ² i.v. ali peroralno vsakih 6 ur x 6 odmerkov) iii: 2. in 3. dan trojno i.t. zdravljenje (prilagojeno na starost): 1. in 29. dan VCR (1,5 mg/m ² /dan, i.v.): 1. in 29. dan DEX (6 mg/m ² /dan, peroralno): 1.-5. dan in 29.-33. dan 6-MP (75 mg/m ² /dan, peroralno): 8.-28. dan metotreksat (20 mg/m ² /teden, peroralno): 8., 15. in 22. dan VP-16 (100 mg/m ² i.v.): 29.-33. dan CPM (300 mg/m ² i.v.): 29.-33. dan MESNA i.v.: 29.-33. dan G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 34.-43. dan

vzdrževalno zdravljenje (8-tedenski ciklusi) 5. cikel	obsevanje glave (samo 5. blok) 12 Gy v 8 frakcijah za vse bolnike, ki imajo ob postavitvi diagnoze CNS1 in CNS2 18 Gy v 10 frakcijah za bolnike, ki imajo ob postavitvi diagnoze CNS3 VCR (1,5 mg/m ² /dan, i.v.): 1. in 29. dan DEX (6 mg/m ² /dan, peroralno): 1.-5. dan in 29.-33. dan 6-MP (75 mg/m ² /dan, peroralno): 11.-56. dan (prekiniti 6-MP na 6.-10. dan obsevanja glave z začetkom štetja na 1. dan 5. ciklusa; ponovno začeti 6-MP na 1. dan po zaključenem obsevanju glave.) metotreksat (20 mg/m ² /teden, peroralno): 8., 15., 22., 29., 36., 43. in 50. dan
vzdrževalno zdravljenje (8-tedenski ciklusi) 6.-12. cikel	VCR (1,5 mg/m ² /dan, i.v.): 1. in 29. dan DEX (6 mg/m ² /dan, peroralno): 1.-5. dan in 29.-33. dan 6-MP (75 mg/m ² /dan, peroralno): 1.-56. dan metotreksat (20 mg/m ² /teden, peroralno): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43. in 50. dan

G-CSF = rastni dejavnik za granulocite (granulocyte colony stimulating factor), VP-16 = etopozid, MTX = metotreksat, i.v. = intravensko, s.c. = subkutano, i.t. = intratekalno, i.m. = intramuskularno, ARA-C = citarabin, CPM = ciklofosamid, VCR = vinkristin, DEX = deksametazon, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E.Coli L-ASP = L-asparaginaza, PEG-ASP = PEG asparaginaza, MESNA= natrijev 2-merkaptetan sulfonat, iii= oziroma dokler koncentracija MTX ni < 0,1 µM, Gy= Gray

Študija AIT07 je bila multicentrična, odprta, randomizirana študija faze II/III, v katero so vključili 128 bolnikov (starih od 1 do manj kot 18 let) in jih zdravili z imatinibom v kombinaciji s kemoterapijo. Kaže, da se podatki o varnosti iz te študije ujemajo z varnostnim profilom imatiniba pri bolnikih s Ph+ ALL.

Relaps/neodzivna Ph+ ALL: zdravljenje z imatinibom kot edinim zdravilom pri bolnikih z relapsom/neodzivno Ph+ ALL je povzročilo pri 53 od 411 za oceno odziva primernih bolnikov stopnjo hematološkega odziva 30 % (v 9 % popolni hematološki odziv) in stopnjo pomembnega citogenetskega odziva 23 %. (V pojasnilo: od 411 bolnikov jih je bilo 353 zdravljenih v programu razširjenega dostopa brez zbranih podatkov o primarnem odzivu.) Mediani čas do napredovanja bolezni je bil pri vseh 411 bolnikih z relapsom/neodzivno Ph+ ALL v obsegu od 2,6 do 3,1 meseca, mediano preživetje nasploh pa je bilo pri 401 za oceno primernem bolniku v obsegu od 4,9 do 9 mesecev. Podatki so bili podobni pri ponovni analizi, v katero so vključili le bolnike, stare 55 let ali več.

Klinične študije pri MDS/MPB

Za to indikacijo so izkušnje z imatinibom zelo omejene in temeljijo na hematološki in citogenetski odzivnosti. Kontroliranih preskušanj, ki bi dokazovala klinično koristnost ali podaljšanje preživetja, ni. V enem odprtem multicentričnem kliničnem preskušanju II. faze (študija B2225) so preskušali imatinib pri različnih populacijah bolnikov z življenjsko nevarnimi boleznimi v povezavi z Abl, Kit ali PDGFR protein tirozin kinazami. Ta študija je vključevala 7 bolnikov z MDS/MPB, ki so bili zdravljeni z odmerkom imatiniba 400 mg na dan. Trije bolniki so dosegli popolni hematološki odziv (PHO), en bolnik pa je dosegel delni hematološki odziv (DHO). V času prvotne analize so trije od štirih bolnikov z dokazano preureditvijo gena za PDGFR dosegli hematološki odziv (2 sta dosegla popolni in 1 delni hematološki odziv). Starost teh bolnikov je bila od 20 do 72 let. Poleg tega so v 13 publikacijah poročali o nadaljnjih 24 bolnikih z MDS/MPB. 21 bolnikov je prejelo imatinib v odmerku 400 mg na dan, drugi 3 bolniki pa so prejeli manjše odmerke. Pri enajstih bolnikih so odkrili preureditev gena za PDGFR, 9 od njih je doseglo popolni hematološki odziv, 1 pa delni hematološki odziv. Starost teh bolnikov je bila od 2 do 79 let. Nedavno objavljeni dopolnjeni podatki za 6 od teh 11 bolnikov razkrivajo, da so vsi ti bolniki ostali v citogenetski remisiji (po 32 do 38 mesecih). V isti publikaciji poročajo o podatkih z dolgoročnih kontrolnih pregledov za 12 bolnikov z MDS/MPB s preureditvijo gena za PDGFR (5 bolnikov iz študije B2225). Ti bolniki so prejeli imatinib mediano 47 mesecev (od 24 dni do 60 mesecev). 6 od teh bolnikov zdaj spremljajo že več kot 4 leta. 11 bolnikov je doseglo hiter popolni hematološki odziv, pri desetih je prišlo do popolne normalizacije citogenetskih nepravilnosti in zmanjšanja oziroma izginotja fuzijskih transkriptov, kot so izmerili z verižno reakcijo s polimerazo v realnem času (RT-PCR). Hematološki odzivi so ostali enaki mediano 49 mesecev (od 19 do 60), citogenetski odzivi pa 47 mesecev (od 16 do 59). Celokupno preživetje je 65 mesecev od postavitve diagnoze (od 25 do 234 mesecev). Uporaba imatiniba pri bolnikih brez genetske translokacije večinoma ni povzročila izboljšanja.

Pri pediatričnih bolnikih z MDS/MPB niso opravili nobenega kontroliranega preskušanja. V 4 publikacijah so objavljeni podatki petih (5) bolnikov z MDS/MPB s preureditvijo gena za PDGFR. Ti bolniki so bili stari od 3 mesece do 4 leta, imatinib pa so prejeli v odmerku 50 mg na dan oziroma v odmerkih od 92,5 do 340

mg/m² na dan. Pri vseh bolnikih je prišlo do popolnega hematološkega odziva, do citogenetskega odziva in/ali do kliničnega odziva.

Klinične študije pri HES/KEL

V enem odprtem multicentričnem kliničnem preskušanju II. faze (študija B2225) so preskušali imatinib pri različnih populacijah bolnikov z življenjsko ogrožujočimi boleznimi v povezavi z Abl, Kit ali PDGFR protein tirozin kinazami. V tej študiji je 14 bolnikov s HES/KEL prejelo od 100 mg do 1.000 mg imatiniba na dan. Nadaljnjih 162 bolnikov s HES/KEL, o katerih so poročali v 35 objavljenih opisih primerov in skupinah primerov, je prejelo imatinib v odmerkih od 75 mg do 800 mg na dan. Citogenetske nepravilnosti so pregledali pri 117 bolnikih od celotne populacije 176 bolnikov. Pri 61 od teh 117 bolnikov so odkrili FIP1L1-PDGFR α fuzijsko kinazo. FIP1L1-PDGFR α pozitivni so bili še štiri bolniki s HES, ki so jih opisovali v drugih 3 objavljenih poročilih. Vseh 65 bolnikov z dokazano FIP1L1-PDGFR α fuzijsko kinazo je doseglo popolni hematološki odziv in ga ohranilo mesece (od več kot 1 mesec do več kot 44 mesecev, ocenjeno v času poročanja). Kot so nedavno objavili, je 21 od teh 65 bolnikov doseglo tudi popolno molekularno remisijo po mediano 28 mesecih spremljanja (od 13 do 67 mesecev). Ti bolniki so bili stari od 25 do 72 let. Poleg navedenega so raziskovalci v opisih primerov poročali tudi o izboljšanju simptomatike in nepravilnosti delovanja drugih organov. Navajali so izboljšanje na področju srca, živčevja, kože/podkožnega tkiva, dihalnega/torakalnega/mediastinalnega organskega sistema, mišičnoskeletnega/vezivnotkivnega/žilnega organskega sistema in prebavil.

Pri pediatričnih bolnikih s HES/KEL niso opravili nobenega kontroliranega preskušanja. V 3 publikacijah so objavljeni podatki treh (3) bolnikov s HES oziroma KEL s preureditvijo gena za PDGFR. Ti bolniki so bili stari od 2 do 16 let, imatinib pa so prejeli v odmerku 300 mg/m² na dan oziroma v odmerkih od 200 do 400 mg na dan. Pri vseh bolnikih je prišlo do popolnega hematološkega odziva, do popolnega citogenetskega odziva in/ali do popolnega molekularnega odziva.

Klinične študije pri protuberantnem dermatofibrosarkomu (DFSP)

Eno odprto multicentrično klinično preskušanje II. faze (študija B2225) je vključevalo 12 bolnikov z DFSP, zdravljenih z imatinibom 800 mg na dan. Starost bolnikov z DFSP je bila od 23 do 75 let. DFSP je bil metastatski, z lokalno ponovitvijo po začetni kirurški odstranitvi in v času vključitve v študijo ocenjen kot neprimeren za nadaljnje kirurško odstranjevanje. Primarni dokaz učinkovitosti je temeljil na stopnjah objektivne odzivnosti. Od 12 vključenih bolnikov je do odziva prišlo pri 9 bolnikih, pri enem do popolnega in pri 8 do delnega. Trije od bolnikov z delnim odzivom so bili naknadno kirurško ozdravljeni. Mediano trajanje zdravljenja v študiji B2225 je bilo 6,2 meseca z najdaljšim trajanjem 24,3 meseca. Nadaljnjih 6 bolnikov z DFSP, zdravljenih z imatinibom, so opisali v 5 publikacijah opisov primera, njihova starost se je gibala med 18 meseci in 49 leti. Odrasli bolniki, o katerih so pisali v objavljeni literaturi, so bili zdravljeni z odmerki bodisi 400 mg (v 4 primerih) ali pa 800 mg (v 1 primeru) imatiniba dnevno. Do odziva je prišlo pri petih (5) bolnikih, pri 3 do popolnega in pri 2 do delnega. Mediano trajanje zdravljenja v objavljeni literaturi se je gibalo od 4 tednov do več kot 20 mesecev. Translokacija t(17 : 22)[(q22 : q13)] oziroma njen genski produkt sta bila prisotna pri skoraj vseh bolnikih z odzivom na zdravljenje z imatinibom.

Pri pediatričnih bolnikih z DFSP niso opravili nobenega kontroliranega preskušanja. V 3 publikacijah so objavljeni podatki petih (5) bolnikov z DFSP s preureditvijo gena za PDGFR. Ti bolniki so bili stari od starosti novorojenčka do 14 let, imatinib pa so prejeli v odmerku 50 mg na dan oziroma v odmerkih od 400 do 520 mg/m² na dan. Pri vseh bolnikih je prišlo do delnega in/ali popolnega odziva.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika imatiniba

Farmakokinetiko imatiniba so ovrednotili v razponu odmerkov od 25 do 1.000 mg. Plazemski farmakokinetični profili so bili analizirani 1. dan in nato še 7. ali 28. dan, ko so plazemske koncentracije že dosegle stanje dinamičnega ravnovesja.

Absorpcija

Povprečna absolutna biološka uporabnost imatiniba je 98 %. Po peroralnem odmerku so med posameznimi bolniki opazili veliko variabilnost plazemske AUC imatiniba. Če so imatinib dajali z zelo mastnim obrokom, se je hitrost njegove absorpcije minimalno zmanjšala (C_{\max} se je zmanjšala za 11 %, t_{\max} pa se je podaljšal za 1,5 ure), pri čemer se je v primerjavi s pogoji na tešče nekoliko zmanjšala tudi AUC (7,4 %). Učinka predhodne operacije prebavil na absorpcijo zdravila niso raziskali.

Porazdelitev

Pri klinično pomembnih koncentracijah imatiniba je bila vezava na plazemske beljakovine na podlagi poskusov *in vitro* približno 95-odstotna, pri čemer se je večina imatiniba vezala na albumin in kisli glikoprotein alfa, majhna količina pa na lipoproteine.

Biotransformacija

Glavni po krvi krožeči presnovek pri ljudeh je N-demetilirani piperazinov derivat, ki kaže podobno učinkovitost *in vitro* kot izhodna spojina. Ugotovili so, da je plazemska AUC tega presnovka samo 16 % AUC imatiniba. Vezava N-demetiliranega presnovka na plazemske beljakovine je podobna kot pri izhodni spojini.

Imatinib in N-demetilirani presnovek sta skupaj prispevala približno 65 % radioaktivnosti v krvi ($AUC_{(0-48h)}$). Preostalo radioaktivnost v krvi je tvorilo več manj pomembnih presnovkov.

Rezultati *in vitro* so pokazali, da je pri človeku poglaviti encim P450, ki katalizira biotransformacijo imatiniba, CYP3A4. Od skupine možnih zdravil za sočasno uporabo (acetaminofen, aciklovir, alopurinol, amfotericin, citarabin, eritromicin, flukonazol, hidroksiurea, norfloksacin, penicilin V) sta samo eritromicin (IC_{50} 50 μ M) in flukonazol (IC_{50} 118 μ M) pokazala zaviranje presnove imatiniba, ki bi bila lahko klinično pomembna.

Rezultati *in vitro* so pokazali, da je imatinib kompetitiven zaviralec markerskih substratov za CYP2C9, CYP2D6 in CYP3A4/5. Vrednosti K_i v mikrosomih človeških jeter so bile 27, 7,5 oziroma 7,9 μ mol/l. Največje koncentracije imatiniba v plazmi bolnikov so 2–4 μ mol/l, zato je možno zaviranje sočasno uporabljenih zdravil, ki se presnavljajo s CYP2D6 in/ali CYP3A4/5. Imatinib ni vplival na biotransformacijo 5-fluorouracila, je pa zaviral presnovo paklitaksela zaradi kompetitivnega zaviranja CYP2C8 ($K_i = 34,7 \mu$ M). Ta vrednost K_i je mnogo višja od pričakovane plazemske koncentracije imatiniba pri bolnikih, zato po sočasnem dajanju bodisi 5-fluorouracila bodisi paklitaksela in imatiniba ni pričakovati medsebojnega delovanja.

Izločanje

Glede na eno ali več izločenih spojin po peroralnem odmerku imatiniba, označenega s ^{14}C , se je približno 81 % odmerka v 7 dneh odstranilo iz telesa z blatom (68 % odmerka) in urinom (13 % odmerka). Nespremenjeni imatinib je predstavljal 25 % odmerka (5 % v urinu, 20 % v blatu), preostanek pa so predstavljali presnovki.

Plazemska farmakokinetika

Po peroralnem dajanju zdravim prostovoljcem je bil $t_{1/2}$ približno 18 ur, kar kaže na ustreznost enega odmerka na dan. Povečevanje povprečne AUC z večanjem odmerka je bilo po peroralnem dajanju linearno in sorazmerno odmerku v razponu od 25–1.000 mg imatiniba. Pri ponavljajočem se odmerjanju se kinetika imatiniba ni spreminjala, kopičenje pa je bilo pri enem odmerku na dan v stanju dinamičnega ravnovesja 1,5- do 2,5-kratno.

Farmakokinetika pri bolnikih z GIST

Pri bolnikih z GIST je bila izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja 1,5-krat večja od tiste, ki so jo zabeležili pri bolnikih s KML pri enakem odmerjanju (400 mg na dan). Na podlagi preliminarne analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih z GIST so za tri spremenljivke (albumin, levkociti in bilirubin) ugotovili, da so statistično pomembno povezane s farmakokinetiko imatiniba. Manjše vrednosti albumina so povzročile manjši očistek (CL/f); tudi višje koncentracije levkocitov so povzročile zmanjšanje CL/f. Vendar te povezave niso tako izrazite, da bi bilo potrebno prilagajanje odmerka. Pri tej populaciji bolnikov bi lahko prisotnost metastaz v jetrih povzročila insuficienco jeter in zmanjšano presnovo.

Populacijska farmakokinetika

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih s KML so ugotovili, da starost v majhni meri vpliva na volumen porazdelitve (12-odstotno povečanje pri bolnikih, starejših od 65 let). Vendar pa ta sprememba ni klinično pomembna. Vpliv telesne mase na očistek imatiniba je takšen, da je pri bolniku, ki tehta 50 kg, pričakovani povprečni očistek 8,5 l/h, pri bolniku, ki tehta 100 kg, pa se očistek poveča na 11,8 l/h. Te spremembe pa niso tako velike, da bi bilo potrebno prilagajanje odmerka glede na telesno maso. Spol na kinetiko imatiniba ne vpliva.

Farmakokinetika pri otrocih

Tako kot pri odraslih bolnikih se je tudi pri pediatričnih bolnikih v študijah tako I. kot II. faze imatinib po peroralni uporabi hitro absorbiral. Odmerek 260 oziroma 340 mg/m² pri otrocih je povzročil enako izpostavljenost kot odmerka 400 mg oziroma 600 mg pri odraslih bolnikih. Primerjava AUC₍₀₋₂₄₎ na 8. in 1. dan ob odmerku 340 mg/m² je pokazala 1,7-kratno kopičenje zdravila po ponavljajočem se odmerjanju enkrat na dan.

Po rezultatih populacijske farmakokinetične analize združenih podatkov pediatričnih bolnikov s hematološkimi boleznimi (s KML, Ph+ ALL ali katero od drugih hematoloških bolezni, ki se jih zdravi z imatinibom), se očistek imatiniba zvišuje z večanjem telesne površine. Po korekciji zaradi telesne površine drugi demografski dejavniki, kot so starost, telesna masa in indeks telesne mase, niso klinično pomembno vplivali na izpostavljenost imatinibu. Rezultati analize potrjujejo, da je bila pri pediatričnih bolnikih, ki so prejeli 260 mg/m² enkrat na dan (pri čemer odmerek ne presega 400 mg dnevno) ali 340 mg/m² enkrat na dan (pri čemer odmerek ne presega 600 mg dnevno), izpostavljenost imatinibu podobna kot pri odraslih bolnikih, ki so prejeli imatinib v odmerkih 400 mg oziroma 600 mg enkrat na dan.

Moteno delovanje organov

Imatinib in njegovi presnovki se skozi ledvice ne izločajo v pomembni meri. Kot kaže, so bolniki z blago in zmerno okvaro delovanja ledvic bolj izpostavljeni imatinibu v plazmi kot bolniki z normalnim delovanjem ledvic. Gre za približno 1,5- do 2-krat večjo izpostavljenost, ki ustreza 1,5-krat večji koncentraciji alfa kislega glikoproteina v plazmi, na katerega se močno veže imatinib. Očistek proste učinkovine je pri imatinibu verjetno podoben pri bolnikih z okvaro ledvic in pri tistih z normalnim delovanjem ledvic, saj se imatinib skozi ledvice izloča zgolj v majhni meri (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Čeprav so rezultati farmakokinetične analize pokazali, da je variabilnost pri posamezniku precejšnja, povprečna izpostavljenost imatinibu pri bolnikih z različnimi stopnjami disfunkcije jeter ni bila večja kot pri bolnikih z normalno funkcijo jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični varnostni profil imatiniba so ocenili na podganah, psih, opicah in kuncih.

Študije toksičnosti večkratnih odmerkov so pokazale blage do zmerne hematološke spremembe pri podganah, psih in opicah, ki so jih pri podganah in psih spremljale tudi spremembe v kostnem mozgu.

Pri podganah in psih so bila ciljni organ jetra. Pri obeh živalskih vrstah so opazili majhno do zmerno zvišanje transaminaz in rahlo zmanjšanje koncentracij holesterola, trigliceridov, celokupnih beljakovin in albuminov. V podganjih jetrih niso opazili histopatoloških sprememb. Pri psih, ki so zdravilo prejemale 2 tedna, so opazili hudo toksičnost za jetra z zvišanimi jetrnimi encimi, hepatocelularno nekrozo, nekrozo žolčevodov in hiperplazijo žolčevodov.

Pri opicah, ki so zdravilo prejemale 2 tedna, so opazili toksičnost za ledvice z žariščno mineralizacijo in razširitvijo ledvičnih tubulov in tubulno nefrozo. Pri mnogih od teh živali so opazili zvišanje dušika sečnine v krvi (BUN) in kreatinina. Pri podganah so v 13-tedenski študiji pri odmerkih ≥ 6 mg/kg opazili hiperplazijo prehodnega epitela v ledvični papili in sečnem mehuru, brez sprememb serumskih ali urinskih parametrov. Pri kroničnem zdravljenju z imatinibom se je povečala stopnja oportunističnih okužb.

V 39-tedenski študiji na opicah pri najmanjšem odmerku 15 mg/kg, kar je približno tretjina največjega odmerka za človeka (ki je 800 mg, izračunan na podlagi telesne površine), niso našli NOAEL (odmerka brez opaženih neželenih učinkov). Dajanje zdravila je pri teh živalih povzročilo poslabšanje običajno obvladanih malarijskih okužb.

Imatinib se ni izkazal za genotoksičnega pri testiranju *in vitro* na bakterijskih celicah (Amesov test), testiranju *in vitro* na sesalskih celicah (mišji limfom) in mikronukleusnem testu na podganah *in vivo*. Pozitivne genotoksične učinke imatiniba so zabeležili pri testiranju *in vitro* na sesalskih celicah (jajčnik kitajskega hrčka) za klastogenost (kromosomska aberacija) v prisotnosti aktivacije presnove.

V študiji plodnosti na podganjih samcih, ki so zdravilo prejemale 70 dni pred parjenjem, sta se pri odmerku 60 mg/kg, ki je približno enakovreden največjemu kliničnemu odmerku 800 mg/dan, izračunanemu na podlagi telesne površine, zmanjšala masa mod in obmodkov ter odstotek gibljivih semenčic. Pri odmerkih ≤ 20 mg/kg teh sprememb niso opazili. Pri psih so pri peroralnih odmerkih ≥ 30 mg/kg opazili tudi rahlo do zmerno zmanjšanje spermatogeneze. Pri podganjih samicah, ki so prejemale zdravilo 14 dni pred parjenjem in nato ves čas do 6. dne brejosti, niso opazili nobenega učinka na parjenje ali na število brejih samic. Pri odmerku 60 mg/kg so pri samicah zabeležili znatno izgubo plodov po ugnezditvi in zmanjšanje števila živih plodov. Tega pri odmerkih ≤ 20 mg/kg niso opazili.

V peroralni študiji predporodnega in poporodnega razvoja pri podganah so pri skupini, ki je prejemale 45 mg/kg/dan, 14. ali 15. dan brejosti opazili rdeč vaginalni izcedek. Pri enakem odmerku se je povečalo tudi število mrtvorojenih mladičev in tistih, ki so poginili takoj ali do 4 dni po skotitvi. Pri potomcih F₁ se je pri enakem odmerku zmanjšala povprečna telesna masa od skotitve do končne usmrtilve, prav tako pa se je rahlo zmanjšalo število mladičev, ki so dosegli kriterij za ločitev prepucija. Plodnost F₁ ni bila prizadeta, se je pa pri odmerku 45 mg/kg/dan povečalo število resorpcij in zmanjšalo število plodov, sposobnih za preživetje. Odmerek brez opaženega učinka (NOEL) je bil tako pri samicah-materah kot pri generaciji F₁ 15 mg/kg/dan (ena četrtnina največjega odmerka za človeka, ki je 800 mg).

Imatinib je bil pri podganah teratogen, če so ga prejemale med organogenezo v odmerkih ≥ 100 mg/kg, kar je približno enako največjemu kliničnemu odmerku 800 mg/dan, izračunanemu na podlagi telesne površine. Teratogeni učinki so obsegali eksencefalijo ali encefalokelo, odsotnost ali zmanjšanje frontalnih kosti ter odsotnost parietalnih kosti. Teh učinkov pri odmerkih ≤ 30 mg/kg niso opazili.

V 2-letni študiji karcinogenosti pri podganah je odmerjanje imatiniba v odmerkih 15, 30 in 60 mg/kg/dan povzročilo statistično značilno skrajšanje življenjske dobe samcev pri 60 mg/kg/dan in samic pri ≥ 30 mg/kg/dan. Histopatološki pregled poginulih živali je pokazal, da so bili glavni vzroki smrti oziroma razlogi za usmrtilve kardiomiopatija (pri obeh spolih), kronična progresivna nefropatija (pri samicah) in papilom žlez prepucija. Ciljni organi za neoplastične spremembe so bili: ledvice, sečni mehur, sečnica, žleze prepucija in klitoris, tanko črevo, obščitnične žleze, nadledvične žleze in nežlezni del želodca.

Papilome/karcinome žleze prepucija/klitorisa so opazili pri odmerkih od 30 mg/kg/dan naprej, kar je približno 0,5- oziroma 0,3-krat več kot dnevna izpostavljenost človeka (na podlagi AUC) pri odmerku 400 mg/dan oziroma 800 mg/dan, in 0,4-krat več kot dnevna izpostavljenost otrok (na podlagi AUC) pri 340 mg/m²/dan. Odmerek brez opaženega učinka (NOEL) je bil 15 mg/kg/dan. Adenome/karcinome ledvic, papilome sečnega mehurja in sečnice, adenokarcinome tankega črevesa, adenome obščitničnih žlez, benigne in maligne medularne tumorje nadledvičnih žlez in papilome/karcinome nežleznega dela želodca so opazili pri odmerku 60 mg/kg/dan, kar je približno 1,7- do 1-krat več kot dnevna izpostavljenost človeka (na podlagi AUC) pri odmerku 400 mg/dan oziroma 800 mg/dan in 1,2-krat več kot dnevna izpostavljenost otrok (na podlagi AUC) pri 340 mg/m²/dan. Odmerek brez opaženega učinka (NOEL) je bil 30 mg/kg/dan.

Mehanizem in pomen teh ugotovitev iz študij karcinogenosti pri podganah za ljudi za enkrat še nista pojasnjena.

Ne-neoplastične lezije, ki jih v prejšnjih predkliničnih študijah niso opazili, obsegajo srčno-žilni sistem, trebušno slinavko, endokrine organe in zobe. Najpomembnejše spremembe vključujejo hipertrofijo in dilatacijo srca, ki pri nekaterih živalih povzročata znake srčnega popuščanja.

Zdravilna učinkovina imatinib predstavlja tveganje za okolje, in sicer za organizme v usedlinah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E460)

delno substituirana hidroksipropilceluloza (E463)

povidon (E1201)

krospovidon (vrsta A) (E1201)

brezvodni koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat (E572)

Obloga tablete:

hipromeloza (E464)

makrogol 400

smukec (E553b)

rdeči železov oksid (E172)

rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

JAZMP-IB/002-22.02.2014

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz PVC/PE/PVDC/aluminija

Pakiranja, ki vsebujejo 30, 60, 90, 120 ali 180 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Amomed Pharma GmbH
Nikolsdorfergasse 1/15-17
1050 Vienna
Avstrija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM H/15/02015/001-010

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 30.07.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22.02.2014