

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Imatinib Actavis Group 100 mg filmsko obložene tablete
Imatinib Actavis Group 200 mg filmsko obložene tablete
Imatinib Actavis Group 300 mg filmsko obložene tablete
Imatinib Actavis Group 400 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 119,5 mg imatinibijevega mesilata; to ustreza 100 mg imatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 76 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 239 mg imatinibijevega mesilata; to ustreza 200 mg imatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 152 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 358,5 mg imatinibijevega mesilata; to ustreza 300 mg imatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 228 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 478 mg imatinibijevega mesilata; to ustreza 400 mg imatiniba.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 304 mg laktoze monohidrata (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Imatinib Actavis Group 100 mg filmsko obložene tablete: rjavkasto oranžne, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete s premerom 10,5 mm, brez zarez ali oznak.

Imatinib Actavis Group 200 mg filmsko obložene tablete: rjavkasto oranžne bikonveksne filmsko obložene tablete ovaloidne oblike, dolge 17 mm in široke 8 mm, z zarezo na eni strani in oznako "200" na drugi strani.

Razdelilna zareza ni namenjena delitvi tablete.

Imatinib Actavis Group 300 mg filmsko obložene tablete: rjavkasto oranžne bikonveksne filmsko obložene tablete ovaloidne oblike, dolge 19 mm in široke 9 mm, z zarezo na eni strani in oznako "300" na drugi strani.

Razdelilna zareza ni namenjena delitvi tablete.

Imatinib Actavis Group 400 mg filmsko obložene tablete: rjavkasto oranžne bikonveksne filmsko obložene tablete v obliki kapsule, dolge 22 mm in široke 10 mm, brez zarez ali oznak.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Imatinib Actavis Group je indicirano za zdravljenje:

- pediatričnih bolnikov z novo diagnosticirano kronično mieloično levkemijo (KML; CML - *chronic myeloid leukaemia*) s prisotnim (Ph+) kromosomom Philadelphia (bcr-abl), pri katerih presaditev kostnega mozga kot zdravljenje prve izbire ne pride v poštev.
- pediatričnih bolnikov s Ph+ KML v kronični fazi po neuspehu zdravljenja z interferonom alfa, ali v pospešeni fazi ali blastni krizi.
- odraslih bolnikov s Ph+ KML v blastni krizi.
- odraslih bolnikov z novo diagnosticirano akutno limfoblastno levkemijo, s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+ ALL - *Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia*), skupaj s kemoterapijo.
- odraslih bolnikov z recidivom Ph+ ALL ali neodzivno Ph+ ALL v monoterapiji.
- odraslih bolnikov z mielodisplastičnimi/mieloproliferativnimi boleznimi (MDS/MPD - *myelodysplastic/myeloproliferative diseases*), povezanimi s preureditvami genov za receptor ravnega faktorja iz trombocitov (PDGFR - *platelet derived growth factor receptor*).
- odraslih bolnikov z napredovalim hipereozinofilnim sindromom (HES - *hypereosinophilic syndrome*) in/ali kronično eozinofilno levkemijo (KEL; CEL - *chronic eosinophilic leukaemia*) s preureditvijo FIP1L1-PDGFR α .

Vpliv imatiniba na izid presaditve kostnega mozga ni ugotovljen.

Zdravilo Imatinib Actavis Group je indicirano za:

- zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim protuberantnim dermatofibrosarkomom (DFSP - *dermatofibrosarcoma protuberans*) in tistih odraslih bolnikov s ponovitvijo in/ali metastatskim DFSP, ki niso primerni za operacijo.

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih temeljijo navedbe o učinkovitosti imatiniba na skupnih hematoloških in citogenetskih deležih odziva in preživetju brez napredovanja bolezni pri KML, na hematoloških in citogenetskih deležih odziva pri Ph+ ALL in MDS/MPD, na hematoloških deležih odziva pri HES/KEL in na objektivnih deležih odziva pri odraslih bolnikih z neresektabilnim in/ali metastatskim DFSP. Zelo malo je z imatinibom izkušenj pri bolnikih z MDS/MPD v povezavi s preureditvijo genov za PDGFR (glejte poglavje 5.1). Kontroliranih preskušanj, ki bi dokazala klinično korist ali daljše preživetje pri teh boleznih, ni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov s hematološkimi malignimi boleznimi in malignimi sarkomi, kot je ustrezno.

Odmerjanje

Odmerjanje za KML pri odraslih bolnikih

Priporočeni odmerek imatiniba za odrasle bolnike v blastni krizi je 600 mg/dan. Blastna kriza je opredeljena kot $\geq 30\%$ blastov v krvi ali kostnem mozgu, ali ekstramedularna bolezen razen hepatosplenomegalije.

Trajanje zdravljenja: V kliničnih preskušanjih so zdravljenje z imatinibom nadaljevali do napredovanja bolezni. Vpliv prekinitve zdravljenja po doseženem popolnem citogenetskem odzivu ni bil raziskan.

Povečanje odmerka s 600 mg na dan na največ 800 mg na dan (odmerjanih po 400 mg dvakrat na dan) pri bolnikih v blastni krizi lahko pride v poštev, če bolnik nima hude neželene reakcije na zdravilo in hude nevtropenije ali trombocitopenije, ki ni povezana z levkemijo, v sledečih okoliščinah: napredovanje bolezni (kadarkoli); odsotnost zadovoljivega hematološkega odziva po najmanj 3

mesečih zdravljenja; odsotnost citogenetskega odziva po 12 mesecih zdravljenja; ali izguba že prej doseženega hematološkega in/ali citogenetskega odziva. Po povečanju odmerka je treba bolnike natančno spremljati, ker pri večjih odmerkih obstaja možnost povečane pogostnosti neželenih reakcij.

Odmerjanje za KML pri pediatričnih bolnikih

Odmerjanje za otroke in mladostnike mora temeljiti na telesni površini (mg/m^2). Priporočeni odmerek za otroke in mladostnike s kronično fazo KML oziroma z napredovalo fazo KML je $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ na dan (celotni odmerek ne sme preseči 800 mg). Dnevni odmerek zdravila je mogoče uporabiti enkrat na dan, mogoče pa ga je tudi razdeliti na dvoje in uporabiti pol zjutraj in pol 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 dan na $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ na dan (ne sme preseči celotnega odmerka 800 mg) pride v poštev pri otrocih in mladostnikih, ki nimajo hudih neželenih učinkov na zdravilo in hude nevtropenije ali trombocitopenije, ki ni povezana z levkemijo, in sicer v sledečih okoliščinah: napredovanje bolezni (kadarkoli); odsotnost zadovoljivega hematološkega odziva po najmanj 3 mesecih zdravljenja; odsotnost citogenetskega odziva po 12 mesecih zdravljenja; ali izguba že prej doseženega hematološkega ali citogenetskega odziva ali obojega. Po povečanju odmerka je treba bolnike natančno spremljati, ker pri večjih odmerkih obstaja možnost povečane pogostnosti neželenih učinkov.

Odmerjanje za Ph+ ALL

Priporočeni odmerek imatiniba za odrasle bolnike s Ph+ ALL je $600 \text{ mg}/\text{dan}$. Zdravljenje morajo v vseh fazah oskrbe nadzorovati hematološki strokovnjaki za vodenje te bolezni.

Razpored zdravljenja: Na podlagi obstoječih podatkov je bil imatinib učinkovit in varen za odrasle bolnike z novo diagnosticirano Ph+ ALL, če je bil uporabljen v odmerku $600 \text{ mg}/\text{dan}$ v kombinaciji s kemoterapijo v indukcijski, konsolidacijski in vzdrževalni fazi kemoterapije (glejte poglavje 5.1). Trajanje zdravljenja z imatinibom se lahko razlikuje glede na izbrani program zdravljenja, a na splošno je daljša izpostavljenost imatinibu dala boljše rezultate.

Monoterapija z imatinibom v odmerku $600 \text{ mg}/\text{dan}$ je varna in učinkovita za odrasle bolnike z recidivno ali neodzivno Ph+ ALL in jo je mogoče uporabljati do napredovanja bolezni.

Odmerjanje za MDS/MPD

Priporočeni odmerek imatiniba za odrasle bolnike z MDS/MPD je $400 \text{ mg}/\text{dan}$.

Trajanje zdravljenja: V doslej edinem kliničnem preskušanju so zdravljenje z imatinibom nadaljevali do napredovanja bolezni (glejte poglavje 5.1). V času analize je bilo mediano trajanje zdravljenja 47 mesecev (od 24 dni do 60 mesecev).

Odmerjanje za HES/KEL

Priporočeni odmerek imatiniba za odrasle bolnike s HES/KEL je $100 \text{ mg}/\text{dan}$.

Če ocene pokažejo nezadosten odziv na zdravljenje, bolnik pa nima neželenih učinkov, pride v poštev povečanje odmerka s 100 mg na 400 mg .

Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler bolniku še naprej koristi.

Odmerjanje za DFSP

Priporočeni odmerek imatiniba za odrasle bolnike z DFSP je $800 \text{ mg}/\text{dan}$.

Prilagoditev odmerka zaradi neželenih učinkov

Nehematološki neželeni učinki

Če se med uporabo imatiniba pojavi kakšen hud nehematološki neželeni učinek, je treba zdravljenje prekiniti, dokler učinek ne mine. Potem je mogoče zdravljenje znova začeti, kot je primerno glede na začetno izrazitost učinka.

V primeru zvišanja vrednosti bilirubina na > 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti, specifično za ustanovo (ZMNU), ali vrednosti jetrnih transaminaz na > 5-kratno ZMNU je treba uporabo imatiniba prekiniti, dokler se vrednost bilirubina ne vrne na < 1,5-kratno ZMNU in vrednost transaminaz na < 2,5-kratno ZMNU. Potem se lahko zdravljenje imatinibom nadaljuje z zmanjšanim dnevnim odmerkom. Pri odraslih je treba odmerek zmanjšati s 400 mg na 300 mg ali s 600 mg na 400 mg ali z 800 mg na 600 mg, pri otrocih in mladostnikih pa s 340 mg/m²/dan na 260 mg/m²/dan.

Hematološki neželeni učinki

V primeru hude nevtropenije in trombocitopenije je priporočljivo zmanjšanje odmerka ali prekinitve zdravljenja, kot je navedeno v spodnji preglednici.

Prilagoditev odmerkov zaradi nevtropenije in trombocitopenije:

HES/KEL (začetni odmerek 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l in/ali trombociti < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nehajte uporabljati imatinib, dokler nista ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l in število trombocitov ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Znova začnite zdravljenje z imatinibom v predhodnem odmerku (tj. odmerku, ki ga je bolnik prejemal pred pojavom hudega neželenega učinka).
MDS/MPD (začetni odmerek 400 mg) HES/KEL (v odmerku 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l in/ali trombociti < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nehajte uporabljati imatinib, dokler nista ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l in število trombocitov ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Znova začnite zdravljenje z imatinibom v predhodnem odmerku (tj. odmerku, ki ga je bolnik prejemal pred pojavom hudega neželenega učinka). 3. V primeru ponovnega znižanja ANC na < 1,0 x 10⁹/l in/ali števila trombocitov na < 50 x 10⁹/l ponovite 1. korak in znova začnite uporabljati imatinib v manjšem odmerku 300 mg/m².
Pediatrična KML v kronični fazi (v odmerku 340 mg/m ²)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l in/ali trombociti < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nehajte uporabljati imatinib, dokler ni ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l in število trombocitov ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Znova začnite zdravljenje z imatinibom v predhodnem odmerku (tj. odmerku, ki ga je bolnik prejemal pred pojavom hudega neželenega učinka). 3. V primeru ponovnega znižanja ANC na < 1,0 x 10⁹/l in/ali števila trombocitov na < 50 x 10⁹/l ponovite 1. korak in znova začnite uporabljati imatinib v manjšem odmerku 260 mg/m².
KML v blastni krizi in Ph+ ALL (začetni odmerek 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l in/ali trombociti < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Preverite, ali je citopenija povezana z levkemijo (aspirat kostnega mozga ali biopsija). 2. Če citopenija ni povezana z levkemijo, zmanjšajte odmerek imatiniba na 400 mg. 3. Če citopenija traja 2 tedna, odmerek dodatno zmanjšajte na 300 mg. 4. Če citopenija traja 4 tedne in še vedno

		ni povezana z levkemijo, nehalte uporabljati imatinib, dokler nista ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ in število trombocitov $\geq 20 \times 10^9/l$, nato znova začnite zdravljenje s 300 mg.
Pediatrična KML v pospešeni fazi in blastni krizi (začetni odmerek 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l in/ali trombociti < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Preverite, ali je citopenija povezana z levkemijo (aspirat kostnega mozga ali biopsija). Če citopenija ni povezana z levkemijo, zmanjšajte odmerek imatiniba na 260 mg/m². Če citopenija traja 2 tedna, odmerek dodatno zmanjšajte na 200 mg/m². Če citopenija traja 4 tedne in še vedno ni povezana z levkemijo, nehalte uporabljati imatinib, dokler ni ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ in število trombocitov $\geq 20 \times 10^9/l$, nato znova začnite zdravljenje z 200 mg/m².
DFSP (v odmerku 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l in/ali trombociti < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> Nehajte uporabljati imatinib, dokler nista ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ in število trombocitov $\geq 75 \times 10^9/l$. Znova začnite zdravljenje z imatinibom v odmerku 600 mg. V primeru ponovnega znižanja ANC na < 1,0 x 10⁹/l in/ali števila trombocitov na < 50 x 10⁹/l ponovite 1. korak in znova začnite uporabljati imatinib v manjšem odmerku 400 mg.
ANC = absolutno število nevtrofilcev (<i>absolute neutrophil count</i>) ^a ki se pojavi po najmanj 1 mesecu zdravljenja		

Posebne populacije

Pediatrična populacija: Izkušenj pri otrocih s KML, mlajših od 2 let, ni (glejte poglavje 5.1). Izkušenj pri otrocih in mladostnikih s Ph+ ALL je malo, izkušenj pri otrocih in mladostnikih z MDS/MPD, DFSP in HES/KEL pa je zelo malo.

Varnost in učinkovitost imatiniba pri otrocih in mladostnikih z MDS/MPD, DFSP in HES/KEL, mlajših od 18 let, nista bili ugotovljeni v kliničnih preskušanjih. Objavljeni podatki, ki so trenutno na voljo, so povzeti v poglavju 5.1, a priporočil za odmerjanje ni mogoče dati.

Insuficienca jeter: Imatinib se v glavnem presnovi v jetrih. Bolniki z blagim, zmernim ali hudim poslabšanim delovanjem jeter morajo dobiti najmanjši priporočeni odmerek 400 mg na dan. Odmerek je mogoče zmanjšati, če ga bolnik ne prenese (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

Razvrstitev poslabšanega delovanja jeter:

Poslabšano delovanje jeter	Testi jetrne funkcije
Blago	Celokupni bilirubin: = 1,5 ZMN AST: > ZMN (lahko je normalna ali < ZMN, če je celokupni bilirubin > ZMN)
Zmerno	Celokupni bilirubin: > 1,5-3,0 ZMN AST: katera koli vrednost
Hudo	Celokupni bilirubin: > 3-10 ZMN AST: katera koli vrednost

ZMN = zgornja meja normalnih vrednosti, specifična za ustanovo
AST = aspartat-aminotransferaza

Insuficienca ledvic: Bolniki s poslabšanim delovanjem ledvic ali na dializi morajo kot začetni odmerek dobiti najmanjši priporočeni odmerek 400 mg na dan. Vendar je pri takšnih bolnikih priporočljiva previdnost. Odmerek je mogoče zmanjšati, če ga bolnik ne prenese. Če ni zadostnega učinka, bolnik pa odmerek prenese, je odmerek mogoče povečati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejši bolniki: Farmakokinetika imatiniba pri starejših osebah ni posebej raziskana. Pri odraslih bolnikih v kliničnih preskušanjih, ki so zajela več kot 20 % bolnikov, starih 65 let ali več, niso opazili značilnih s starostjo povezanih farmakokinetičnih razlik. Posebna priporočila glede odmerjanja pri starejših osebah niso potrebna.

Način uporabe

Predpisani odmerek je treba vzeti peroralno, ob obroku in z velikim kozarcem vode, tako da se čim bolj zmanjša tveganje za draženje prebavil. Odmerka 400 mg ali 600 mg je treba uporabljati enkrat na dan, medtem ko je treba dnevni odmerek 800 mg uporabiti kot 400 mg dvakrat na dan, zjutraj in zvečer.

Bolnikom, ki ne morejo pogoltniti filmsko obloženih tablet, lahko tablete raztopimo v kozarcu mineralne vode, navadne vode ali jabolčnega soka. Potrebno število tablet je treba dati v ustrezno količino pijače (približno 50 ml za 100 mg, 100 ml za 200 mg, 150 ml za 300 mg in 200 ml za 400 mg tableto) ter premešati z žlico. Suspenzijo je treba zaužiti takoj, ko se tableta/tablete povsem razgradi/razgradijo.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Če je imatinib uporabljen sočasno z drugimi zdravili, obstaja možnost medsebojnega delovanja zdravil. Previdnost je potrebna pri jemanju imatiniba z zaviralci proteaz, azolnimi antimikotiki, nekaterimi makrolidi (glejte poglavje 4.5), substrati CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom (na primer s ciklosporinom, pimozidom, takrolimusom, sirolimusom, ergotaminom, diergotaminom, fentanilom, alfentanilom, terfenadinom, bortezomibom, docetakselom, kinidinom) ali varfarinom in drugimi kumarinskimi derivati (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba imatiniba in zdravil, ki inducirajo CYP3A4 (na primer z deksametazonom, fenitoinom, karbamazepinom, rifampicinom, fenobarbitalom ali *Hypericum perforatum*, znan kot šentjanževka), lahko bistveno zmanjša izpostavljenost imatinibu in tako potencialno poveča tveganje za neuspeh zdravljenja. Zato se je treba izogibati sočasni uporabi imatiniba z močnimi induktorji CYP3A4 (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 takšnih bolnikih je treba skrbno spremljati koncentracijo tiroideo-stimulirajočega hormona (TSH) v krvi.

Hepatotoksičnost

Presnova imatiniba poteka predvsem v jetrih in le 13 % se ga izloči skozi ledvice. Pri bolnikih s poslabšanim delovanjem jeter (blagim, zmernim ali hudim) je treba skrbno spremljati periferno krvno sliko in vrednosti jetrnih encimov (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2). Upoštevati je treba, da imajo lahko bolniki z gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji (GIST - *gastrointestinal stromal tumours*) metastaze v jetrih in te lahko povzročijo okvaro jeter.

Med uporabo imatiniba so opazali primere poškodbe jeter, vključno z odpovedjo in nekrozo jeter. Ko je bil imatinib uporabljen z visokoodmernimi shemami kemoterapije, so ugotovili porast hudih jetrnih neželenih učinkov. Delovanje jeter je treba skrbno spremljati v okoliščinah, ko je imatinib uporabljen v kombinaciji s shemami kemoterapije, za katere je znano, da so povezane s poslabšanim delovanjem jeter (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Zastajanje tekočine

O pojavih hudega zastajanja tekočine (plevralni izliv, edemi, pljučni edem, ascites, površinski edemi) so poročali pri približno 2,5 % novo diagnosticiranih bolnikov s KML, zdravljenih z imatinibom. Zato je bolnike zelo priporočljivo redno tehtati. Nepričakovano, hitro pridobivanje telesne mase je treba skrbno raziskati; potrebni so lahko ustrezna podporna oskrba in terapevtski ukrepi. V kliničnih preskušanjih so ugotovili večjo pojavnost teh dogodkov pri starejših bolnikih in bolnikih z anamnezo bolezni srca. Zato je pri bolnikih s poslabšanim delovanjem srca potrebna previdnost.

Bolniki s srčno boleznijo

Bolnike s srčnimi boleznimi, dejavniki tveganja za srčno popuščanje ali z anamnezo odpovedi ledvic je treba skrbno opazovati; vsakega bolnika, ki ima znake ali simptome srčnega popuščanja ali odpovedi ledvic, je treba ovrednotiti in zdraviti.

Pri bolnikih s hipereozinofilnim sindromom (HES) z okultno infiltracijo celic HES v srčni mišici so bili po uvedbi zdravljenja z imatinibom opisani posamezni primeri kardiogenega šoka/disfunkcije levega prekata, povezani z degranulacijo celic HES. Poročali so, da je to stanje reverzibilno ob uporabi sistemskih steroidov, podpornih ukrepov za obtočila in začasni prekinitvi uporabe imatiniba. Občasno so med uporabo imatiniba poročali o neželenih srčnih učinkih, zato je treba v populaciji s HES/KEL pred začetkom zdravljenja z imatinibom skrbno pretehtati koristi in tveganja takšnega zdravljenja.

Mielodisplastične/mieloproliferativne bolezni s preureditvijo gena za PDGFR so lahko povezane z velikim številom eozinofilcev. Pri bolnikih s HES/KEL in bolnikih z MDS/MPD, ki imajo veliko število eozinofilcev, je treba zato pred uporabo imatiniba razmisliti o pregledu pri specialistu kardiologu, ultrazvočnem pregledu srca in določitvi vrednosti troponina v serumu. Če je kar koli od tega nenormalno, je treba ob uvedbi zdravljenja z imatinibom razmisliti o kontrolnem pregledu pri specialistu kardiologu ter uporabi sistemskih steroidov (1 mg/kg -2 mg/kg) za en do dva tedna sočasno z imatinibom.

Gastrointestinalna krvavitev

V študiji bolnikov z neresektabilnimi in/ali metastatskimi GIST so poročali o gastrointestinalnih krvavitvah in krvavitvah v tumor (glejte poglavje 4.8). Na podlagi razpoložljivih podatkov niso ugotovili predispozicijskih dejavnikov (npr. velikost tumorja, lega tumorja, koagulacijske motnje), na podlagi katerih bi imeli bolniki z GIST večje tveganje za katero koli vrsto krvavitve. Večja vaskularnost in nagnjenost h krvavitvam sta del narave in kliničnega poteka GIST, zato je treba pri vseh bolnikih uporabiti standardne prakse in postopke za spremljanje in obvladovanje krvavitve.

Poleg tega so v obdobju po prihodu zdravila na trg pri bolnikih s KML, ALL in drugimi boleznimi poročali o žilnih ektazijah antruma želodca (GAVE – *gastric antral vascular ectasia*), redkem vzroku gastrointestinalnih krvavitve (glejte poglavje 4.8). Če je treba, pride v poštev prekinitve zdravljenja z imatinibom.

Sindrom lize tumorja

Zaradi možnosti za pojav sindroma lize tumorja (TLS - *tumour lysis syndrome*) je priporočljivo pred uvedbo zdravljenja z imatinibom korigirati klinično pomembno dehidracijo in zdraviti povečano koncentracijo sečne kisline (glejte poglavje 4.8).

Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacija hepatitisa B pri bolnikih, ki so kronični prenašalci tega virusa, se je pojavila, potem ko so ti bolniki prejeli zaviralce tirozinske kinaze BCR-ABL1. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali fulminantnega hepatitisa in posledično do presaditve jeter ali smrtnega izida.

Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Imatinib Actavis Group testirati glede okužbe z virusom hepatitisa B. Pri bolnikih s pozitivno serologijo na hepatitis B (vključno z bolniki z aktivno boleznijo) in bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem test glede okužbe z virusom hepatitisa B izkaže za pozitivnega, se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s strokovnjaki za obolenja jeter in zdravljenje hepatitisa B. Pri prenašalcih virusa hepatitisa B, pri katerih je potrebno zdravljenje z zdravilom Imatinib Actavis Group, je treba med zdravljenjem in nekaj mesecev po njegovem zaključku skrbno spremljati pojav znakov in simptomov aktivne okužbe z virusom hepatitisa B (glej poglavje 4.8).

Laboratorijske preiskave

Med zdravljenjem z imatinibom je treba redno opravljati kompletne hemograme. Uporaba imatiniba pri bolnikih s KML je bila povezana z nevtropenijo ali trombocitopenijo. Toda pojavljanje teh citopenij je verjetno povezano s stadijem zdravljene bolezni in so bile pri bolnikih v pospešeni fazi KML ali blastni krizi pogostejše kot pri bolnikih s KML v kronični fazi. Zdravljenje z imatinibom je mogoče prekiniti ali odmerek zmanjšati, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Pri bolnikih, ki prejemajo imatinib, je treba redno spremljati delovanje jeter (vrednosti transaminaz, bilirubina, alkalne fosfataze).

Kaže, da je izpostavljenost imatinibu v plazmi pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, verjetno zato, ker imajo ti bolniki v plazmi zvečano koncentracijo alfa-kislega glikoproteina (AGP – *alpha-acid glycoprotein*), proteina, ki veže imatinib. Bolniki z okvaro ledvic morajo dobiti najmanjši začetni odmerek. Bolnike s hudo okvaro ledvic je treba zdraviti previdno. Če ga bolnik ne prenaša dobro, je odmerek mogoče zmanjšati (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Dolgotrajno zdravljenje z imatinibom je lahko povezano s klinično pomembnim zmanjšanjem delovanja ledvic. Zato je treba delovanje ledvic oceniti pred začetkom zdravljenja z imatinibom in ga skrbno spremljati med zdravljenjem; posebno pozornost je treba nameniti bolnikom, ki imajo dejavnike tveganja za poslabšanje delovanja ledvic. Če se pojavi poslabšano delovanje ledvic, je potrebno uvesti ustrezne ukrepe in predpisati zdravljenje v skladu s standardnimi smernicami za zdravljenje.

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih pred puberteto, ki so prejeli imatinib, so poročali o posameznih primerih zaostanka v rasti. Dolgoročni vplivi dolgotrajnega zdravljenja z imatinibom na rast pri otrocih in mladostnikih niso znani. Pri otrocih in mladostnikih, ki prejemajo zdravljenje z imatinibom, je zato priporočljivo skrbno spremljati rast (glejte poglavje 4.8).

Zdravilo Imatinib Actavis Group vsebuje laktozo

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati zdravila Imatinib Actavis Group.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravilne učinkovine, ki lahko zvečajo koncentracijo imatiniba v plazmi:

Snovi, ki zavirajo aktivnost izoencima CYP3A4 citokroma P450 (na primer zaviralci proteaz, kot so indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azolni antimikotiki, vključno s ketokonazolom, itrakonazolom, posakonazolom, vorikonazolom; nekateri makrolidi, npr. eritromicin, klaritromicin in telitromicin), bi lahko zmanjšale presnovo imatiniba in povečale njegovo koncentracijo. Pri zdravih osebah se je ob sočasni uporabi imatiniba z enkratnim odmerkom ketokonazola (ki je zaviralec CYP3A4) izpostavljenost imatinibu bistveno povečala (povprečna C_{max} imatiniba se je povečala za 26 % in AUC za 40 %). V primeru uporabe imatiniba z zaviralci skupine CYP3A4 je potrebna previdnost.

Zdravilne učinkovine, ki lahko zmanjšajo koncentracijo imatiniba v plazmi:

Snovi, ki inducirajo aktivnost CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenitoin, primidon ali *Hypericum perforatum*, znan tudi kot šentjanževka), lahko bistveno zmanjšajo izpostavljenost imatinibu in tako potencialno povečajo tveganje za neuspeh zdravljenja. Prehodno zdravljenje z več odmerki 600 mg rifampicina, čemur je sledil en sam 400-mg odmerek imatiniba, je zmanjšalo C_{max} imatiniba za vsaj 54 % in njegovo $AUC_{(0-\infty)}$ za vsaj 74 % glede na vrednosti brez zdravljenja z rifampicinom. Podobne rezultate so opažali pri bolnikih z malignimi gliomi, ki so prejeli imatinib med sočasnim jemanjem antiepileptikov, ki inducirajo encime (EIAEDs - *enzyme-inducing anti-epileptic drugs*), kot so karbamazepin, okskarbazepin in fenitoin. AUC imatiniba v plazmi se je zmanjšala za 73 % v primerjavi z bolniki, ki niso jemali takšnih antiepileptikov. Sočasni uporabi rifampicina ali drugih močnih induktorjev CYP3A4 in imatiniba se je treba izogibati.

Zdravilne učinkovine, katerih koncentracijo v plazmi lahko imatinib spremeni

Imatinib poveča povprečno C_{max} simvastatina za 2-krat in povprečno AUC simvastatina za 3,5-krat (simvastatin je substrat CYP3A4); to kaže, da imatinib zavira CYP3A4. Zato je potrebna previdnost, če je imatinib uporabljen s substrati CYP3A4, ki imajo ozko terapevtsko okno (npr. s ciklosporinom, pimozidom, takrolimusom, sirolimusom, ergotaminom, diergotaminom, fentanilom, alfentanilom, terfenadinom, bortezomibom, docetakselom ali kinidinom). Imatinib lahko zveča plazemsko koncentracijo drugih zdravil, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. triazolo-benzodiazepinov, dihidropiridinskih zaviralcev kalcijevih kanalčkov, nekaterih zaviralcev reduktaze HMG-CoA, tj. statinov, itn.).

Ker je uporaba imatiniba povezana z večjim tveganjem za krvavitve, morajo bolniki, ki potrebujejo antikoagulantno zdravljenje, namesto kumarinskih derivatov (kakršen je varfarin) prejemati nizkomolekularni ali standardni heparin.

In vitro imatinib zavira aktivnost izoenzima CYP2D6 citokroma P450 v koncentracijah, podobnih tistim, ki vplivajo na aktivnost CYP3A4. Imatinib v odmerku 400 mg dvakrat na dan je inhibiral presnovo metoprolola s CYP2D6; C_{max} in AUC metoprolola sta se povečali za približno 23 % (90 % IZ [1,16-1,30]). Kaže, da v primeru sočasne uporabe imatiniba in substratov CYP2D6 prilagoditev odmerka ni potrebna, vendar je priporočljiva previdnost pri substratih CYP2D6 z ozkim terapevtskim oknom, kakršen je metoprolol. Pri bolnikih, zdravljenih z metoprololom, je treba razmisliti o kliničnem spremljanju.

In vitro imatinib inhibira O-glukuronidacijo paracetamola z vrednostjo K_i 58,5 mikromolov/l. Te inhibicije niso opažali *in vivo* po uporabi 400 mg imatiniba in 1000 mg paracetamola. Večji odmerki imatiniba in paracetamola niso raziskani.

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

Pri bolnikih, ki po tiroidektomiji prejemajo levotiroksin, se lahko med sočasno uporabo imatiniba zmanjša plazemska izpostavljenost levotiroksinu (glejte poglavje 4.4). Zato je priporočljiva previdnost. Vendar mehanizem opaženega medsebojnega delovanja trenutno ni znan.

Pri bolnikih s Ph+ ALL obstajajo klinične izkušnje s sočasno uporabo imatiniba in kemoterapije (glejte poglavje 5.1), vendar medsebojno delovanje imatiniba in shem kemoterapij ni dobro opredeljeno. Povečajo se lahko neželeni učinki imatiniba, tj. hepatotoksičnost, mielosupresija ali drugi; poročali so tudi, da je lahko sočasna uporaba L-asparaginaze povezana z večjo hepatotoksičnostjo (glejte poglavje 4.8). Zato uporaba imatiniba v kombinaciji zahteva posebno previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba naročiti, naj med zdravljenjem uporabljajo učinkovito kontracepcijsko zaščito.

Nosečnost

Podatkov o uporabi imatiniba pri nosečnicah je malo. A študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3), možno tveganje za plod pa ni znano. Imatiniba se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je to nujno potrebno. Če je uporabljen med nosečnostjo, je treba bolnico seznaniti z možnim tveganjem za plod.

Dojenje

Informacij o porazdelitvi imatiniba v materino mleko pri človeku je malo. Študiji pri dveh doječih ženskah sta pokazali, da se lahko v materino mleko pri človeku porazdelita tako imatinib kot njegov aktivni presnovek. Ugotovljeno razmerje med mlekom in plazmo, raziskano pri eni sami bolnici, je bilo 0,5 za imatinib in 0,9 za presnovek; to kaže na večjo porazdelitev presnovka v mleko. Glede na koncentracijo imatiniba in presnovka skupaj ter glede na največji dnevni vnos mleka pri dojenčkih je pričakovana skupna izpostavljenost dojenčka imatinibu in presnovku majhna (~10 % terapevtskega odmerka). Ker pa vplivi izpostavljenosti majhnim odmerkom imatiniba pri dojenčkih niso znani, ženske, ki prejemajo imatinib, ne smejo dojiti.

Plodnost

V predkliničnih študijah plodnost podganjih samcev in samic ni bila prizadeta (glejte poglavje 5.3). Študij o vplivu imatiniba na plodnost in gametogenezo pri bolnikih niso izvedli. Bolniki, ki jih skrbi zaradi plodnosti med zdravljenjem z imatinibom, se morajo posvetovati z zdravnikom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnike je treba opozoriti, da se jim med zdravljenjem z imatinibom lahko pojavijo neželeni učinki, na primer omotica, zamegljen vid ali somnolenca. Zato je treba bolnikom, ki vozijo avto ali upravljajo s stroji, priporočiti previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Bolniki v napredovanih stadijih malignih bolezni imajo lahko številna spremljajoča zdravstvena stanja, ki otežujejo oceno vzročnosti neželenih učinkov zaradi številnih simptomov, povezanih z osnovno boleznijo, njenim napredovanjem in sočasno uporabo mnogih zdravil.

V kliničnih preskušanjih pri KML je bila zaradi neželenih učinkov, povezanih z zdravilom, uporaba zdravila prekinjena pri 2,4 % novo diagnosticiranih bolnikov, 4 % bolnikov v pozni kronični fazi po neuspehu zdravljenja z interferonom, 4 % bolnikov v pospešeni fazi po neuspehu zdravljenja z interferonom in 5 % bolnikov z blastno krizo po neuspehu zdravljenja z interferonom. Pri GIST so zaradi neželenih učinkov, povezanih z zdravilom, uporabo raziskovanega zdravila prekinili pri 4 % bolnikov.

Neželeni učinki so bili pri vseh indikacijah podobni, z dvema izjemama. Več mielosupresije so ugotovili pri bolnikih s KML kot pri bolnikih z GIST; to je verjetno posledica osnovne bolezni. V študiji bolnikov z neresektabilnim in/ali metastatskim GIST je 7 bolnikov (5 %) imelo gastrointestinalne krvavitve 3./4. stopnje po CTC (3 bolniki), intratumorske krvavitve (3 bolniki) ali oboje (1 bolnik). Morda so bila vir gastrointestinalnih krvavitev tumorska mesta v prebavilih (glejte poglavje 4.4). Gastrointestinalne in tumorske krvavitve so lahko resne in včasih smrtne. Najpogosteje zabeleženi ($\geq 10\%$) z zdravilom povezani neželeni učinki so bili v obojih okoliščinah blaga navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, utrujenost, mialgija, mišični krči in izpuščaji. Površinski edemi so bili pogosti v vseh študijah in so bili opisani predvsem kot periorbitalni edemi ali edemi nog. Vendar so bili ti edemi redko hudi in se jih da obvladati z diuretiki, drugimi podpornimi ukrepi ali z zmanjšanjem odmerka imatiniba.

Ko je bil imatinib v kombinaciji z visokoodmerno kemoterapijo uporabljen pri bolnikih s Ph+ ALL, so opažali prehodno hepatotoksičnost, ki se je kazala z zvišanimi vrednostmi transaminaz in hiperbilirubinemijo.

S skupnim imenom "zastajanje tekočine" lahko opišemo različne neželene učinke, npr. plevralni izliv, ascites, pljučni edem in hitro pridobivanje telesne mase, s površinskimi edemi ali brez njih. Te učinke je po navadi mogoče obvladati z začasno prekinitvijo uporabe imatiniba ter z diuretiki in drugimi ustreznimi ukrepi podpornega zdravljenja. Toda nekateri od teh učinkov so lahko resni ali smrtno nevarni in več bolnikov v blastni krizi je umrlo z zapleteno klinično anamnezo plevralnega izliva, kongestivnega srčnega popuščanja in odpovedi ledvic. V pediatričnih kliničnih preskušanjih ni bilo posebnih izsledkov glede varnosti.

Neželeni učinki

Neželeni učinki, opisani pogosteje kot le v posameznih primerih, so navedeni spodaj po organskem sistemu in pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki navedeni v padajočem zaporedju pogostnosti; najpogostejši so navedeni prvi.

Neželeni učinki in njihove pogostnosti so navedeni v preglednici 1.

Preglednica 1 – Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Infekcijske in parazitske bolezni	
<i>Občasni</i>	herpes zoster, herpes simpleks, nazofaringitis, pljučnica ¹ , sinuzitis, flegmona (celulitis), okužba zgornjih dihal, gripa, okužbe sečil, gastroenteritis, sepsa
<i>Redki</i>	glivična okužba
<i>Neznana</i>	reaktivacija hepatitisa B ¹¹
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
<i>Redki</i>	sindrom lize tumorja
<i>Neznana</i>	krvavitev tumorja/nekroza tumorja*
Bolezni imunskega sistema	
<i>Neznana</i>	anafilaški šok*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
<i>Zelo pogosti</i>	nevtropenija, trombocitopenija, anemija
<i>Pogosti</i>	pancitopenija, febrilna nevtropenija
<i>Občasni</i>	trombocitemija, 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>	stanje zmedenosti
Bolezni živčevja	
<i>Zelo pogosti</i>	glavobol ²
<i>Pogosti</i>	omotica, parestezije, motnje okušanja, hipestezija
<i>Občasni</i>	migrena, somnolenca, sinkopa, periferna nevropatija, motnje spomina, išias, sindrom nemirnih nog, tremor, možganska krvavitev
<i>Redki</i>	zvišan intrakranialni tlak, konvulzije, optični nevritis
<i>Neznana</i>	možganski edem*
Očesne bolezni	
<i>Pogosti</i>	edem vek, močnejše solzenje, konjunktivalna krvavitev, konjunktivitis, suho

	oko, zamegljen vid
<i>Občasni</i>	draženje oči, bolečine v očeh, edem orbite, skleralna krvavitev, retinalna krvavitev, blefaritis, edem makule
<i>Redki</i>	katarakta, glavkom, edem papile vidnega živca
<i>Neznana</i>	krvavitev v steklovino*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
<i>Občasni</i>	vertoglavica, tinitus, izguba sluha
Srčne bolezni	
<i>Občasni</i>	palpitacije, tahikardija, kongestivno srčno popuščanje ³ , pljučni edem
<i>Redki</i>	motnje srčnega ritma, atrijska fibrilacija, zastoj srca, miokardni infarkt, angina pektoris, perikardialni izliv
<i>Neznana</i>	perikarditis*, tamponada srca*
Žilne bolezni⁴	
<i>Pogosti</i>	zardevanje, krvavitev
<i>Občasni</i>	hipertenzija, hematoma, subduralni hematoma, periferna hladnost, hipotenzija, Raynaudov pojav
<i>Neznana</i>	tromboza/embolija*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
<i>Pogosti</i>	dispneja, epistaksa, kašelj
<i>Občasni</i>	pleuralni izliv ⁵ , faringo-laringealna bolečina, faringitis
<i>Redki</i>	plevritična bolečina, pljučna fibroza, pljučna hipertenzija, pljučna krvavitev
<i>Neznana</i>	akutna dihalna odpoved ^{10*} , intersticijska bolezen pljuč*
Bolezni prebavil	
<i>Zelo pogosti</i>	navzea, driska, bruhanje, dispepsija, bolečine v trebuhu ⁶
<i>Pogosti</i>	flatulenca, napihnjenost trebuha, gastroezofagealni refluks, zaprtost, suhost ust, gastritis
<i>Občasni</i>	stomatitis, razjede v ustih, gastrointestinalna krvavitev ⁷ , spahovanje, melena, ezofagitis, ascites, razjeda na želodcu, hematemeza, heilitis, disfagija, pankreatitis
<i>Redki</i>	kolitis, ileus, vnetna črevesna bolezen
<i>Neznana</i>	ileus/zapora črevesja*, perforacija prebavil*, divertikulitis*, žilne ektazije antruma želodca (GAVE)*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
<i>Pogosti</i>	zvišane vrednosti jetrnih encimov
<i>Občasni</i>	hiperbilirubinemija, hepatitis, zlatenica
<i>Redki</i>	odpoved jeter ⁸ , nekroza jeter
Bolezni kože in podkožja	
<i>Zelo pogosti</i>	periorbitalni edemi, dermatitis/ekcem/izpuščaj
<i>Pogosti</i>	srbenje, edem obraza, suhost kože, eritem, alopecija, nočno znojenje, fotosenzibilnostna reakcija
<i>Občasni</i>	pustulozen izpuščaj, kontuzije, močnejše znojenje, urtikarija, ekhimoze, večja nagnjenost k podplutbam, hipotrihoza, hipopigmentacija kože, eksfoliativni dermatitis, lomljenje nohtov, folikulitis, petehije, psoriaza, purpura, hiperpigmentiranost kože, bulozen izpuščaj
<i>Redki</i>	akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza (Sweetov sindrom), sprememba barve nohtov, angionevrotični edem, vezikularni izpuščaj, multiformni eritem, levkocitoklastični vaskulitis, Stevens-Johnsonov sindrom, akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)
<i>Neznana</i>	sindrom palmoplantarne eritrodizestezijske*, lihenoidna keratoza*, lichen planus*, toksična epidermalna nekroliza*, medikamentozni izpuščaj z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
<i>Zelo pogosti</i>	spazem in krči mišic, mišično-skeletna bolečina, vključno z mialgijo, artralgijsko in bolečinami v kosteh ⁹

<i>Pogosti</i>	otekanje sklepov
<i>Občasni</i>	togost sklepov in mišic
<i>Redki</i>	šibkost mišic, artritis, rabdomioliza/miopatija
<i>Neznana</i>	avaskularna nekroza/nekroza kolka*, zaostajanje v rasti pri otrocih*
Bolezni sečil	
<i>Občasni</i>	ledvične bolečine, hematurija, akutna odpoved ledvic, večja pogostnost uriniranja
<i>Neznana</i>	kronična odpoved ledvic
Motnje reprodukcije in dojk	
<i>Občasni</i>	ginekomastija, erektilna disfunkcija, menoragija, neredna menstruacija, spolna disfunkcija, boleče prsne bradavice, povečanje dojk, edem skrotuma
<i>Redki</i>	hemoragični corpus luteum/hemoragična cista v jajčniku
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
<i>Zelo pogosti</i>	zastajanje tekočine in edemi, utrujenost
<i>Pogosti</i>	šibkost, zvišana telesna temperatura, anasarka, mrzlica, okorelost
<i>Občasni</i>	bolečina v prsnem košu, splošno slabo počutje
Preiskave	
<i>Zelo pogosti</i>	povečanje telesne mase
<i>Pogosti</i>	zmanjšanje telesne mase
<i>Občasni</i>	zvišana vrednost kreatinina v krvi, zvišana vrednost kreatin-kinaze v krvi, zvišana vrednost laktat-dehidrogenaze v krvi, zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi
<i>Redki</i>	zvišana vrednost amilaze v krvi

- * O tovrstnih učinkih so v glavnem poročali v okviru izkušenj v obdobju trženja imatiniba. Ti obsegajo spontano sporočene primere, resne neželene učinke v potekajočih študijah, programih razširjenega dostopa, kliničnih farmakoloških študijah in raziskovalnih študijah pri neodobrenih indikacijah. Ker gre za učinke, o katerih so poročali v populaciji, katere velikost nimogoče določiti, ni vedno mogoče zanesljivo oceniti njihove pogostnosti ali ugotoviti vzročne povezanosti z izpostavljenostjo imatinibu.
- 1 O pljučnici so najpogosteje poročali pri bolnikih s transformacijo KML in bolnikih z GIST.
 - 2 Glavobol je bil najpogostejši pri bolnikih z GIST.
 - 3 Srčne dogodke, vključno s kongestivnim srčnim popuščanjem, so na podlagi enote bolnik-let pogosteje opazili pri bolnikih s transformacijo KML kot pri bolnikih s kronično KML.
 - 4 Zardevanje je bilo najpogostejše pri bolnikih z GIST, krvavitve (hematomi, krvavitve) pa so bile najpogostejše pri bolnikih z GIST in s transformacijo KML (kronična mieloična levkemija v pospešeni fazi: KML-AP in kronična mieloična levkemija v blastni krizi: KML-BC).
 - 5 O plevralnem izlivu so pogosteje poročali pri bolnikih z GIST in bolnikih s transformacijo KML (KML-AP in KML-BC) kot pri bolnikih s kronično KML.
 - 6+7 Bolečine v trebuhu in gastrointestinalno krvavitve so najpogosteje opazili pri bolnikih z GIST.
 - 8 Opisanih je bilo nekaj primerov odpovedi jeter in nekroze jeter s smrtnim izidom.
 - 9 Mišično-skeletne bolečine in z njimi povezane dogodke so pogosteje opazili pri bolnikih s KML kot pri bolnikih z GIST.
 - 10 Poročali so o smrtnih primerih pri bolnikih z napredovalo boleznijo, hudimi okužbami, hudo nevtropenijo in drugimi resnimi spremljajočimi stanji.
 - 11 V zvezi z zaviralci tirozinske kinaze BCR-ABL1 so poročali o reaktivaciji hepatitisa B. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali fulminantnega hepatitisa in posledično do presaditve jeter ali smrtnega izida (glej poglavje 4.4).

Nenormalnosti v laboratorijskih izvidih

Hematologija

Pri KML so v vseh študijah konsistentno opazili citopenije, zlasti nevtropenijo in trombocitopenijo, ki naj bi se pogosteje pojavljale pri velikih odmerkih ≥ 750 mg (študija I. faze). Toda citopenije so bile nedvomno odvisne tudi od stadija bolezni. Nevtropenija 3. ali 4. stopnje ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) in trombocitopenija (število trombocitov $< 50 \times 10^9/l$) sta bili 4- do 6-krat pogostejši v blastni krizi in

pospešeni fazi (nevtropenija 59-64 % in trombocitopenija 44-63 %) kot pri novo diagnosticiranih bolnikih v kronični fazi KML (nevtropenija 16,7 % in trombocitopenija 8,9 %). V novo diagnosticirani kronični fazi KML so nevtropenijo 4. stopnje ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) odkrili pri 3,6 % bolnikov in trombocitopenijo 4. stopnje (število trombocitov $< 10 \times 10^9/l$) pri < 1 % bolnikov. Obdobja nevtropenije so po navadi mediano trajala od 2 do 3 tedne, obdobja trombocitopenije pa od 3 do 4 tedne. Te dogodke je po navadi mogoče obvladati ali z zmanjšanjem odmerka ali s prekinitvijo zdravljenja z imatinibom, v redkih primerih pa lahko povzročijo trajno prenehanje zdravljenja. Pri pediatričnih bolnikih s KML so bili najpogosteje opaženi toksični učinki citopenije 3. ali 4. stopnje, ki so vključevale nevtropenijo, trombocitopenijo in anemijo. Na splošno se pojavijo v prvih nekaj mesecih zdravljenja.

V študiji pri bolnikih z neresektabilnim in/ali metastatskim GIST so o anemiji 3. in 4. stopnje poročali pri 5,4 % oziroma 0,7 % bolnikov. Vsaj pri nekaterih od teh bolnikov je bila anemija lahko povezana z gastrointestinalnimi ali intratumorskimi krvavitvami. Nevtropenijo 3. in 4. stopnje so opažali pri 7,5 % oziroma 2,7 % bolnikov, trombocitopenijo 3. stopnje pa pri 0,7 % bolnikov. Pri nobenem bolniku se ni pojavila trombocitopenija 4. stopnje. Število levkocitov (WBC – *white blood cell*) in nevtrofilcev se je zmanjšalo predvsem v prvih šestih tednih zdravljenja, pozneje so vrednosti ostale razmeroma stabilne.

Biokemični izvidi

Pri bolnikih s KML so opažali močno zvišanje vrednosti transaminaz (< 5 %) ali bilirubina (< 1 %), ki so ga po navadi obvladali z zmanjšanjem odmerka ali s prekinitvijo zdravljenja (te epizode so mediano trajale približno en teden). Zaradi jetrnih laboratorijskih nenormalnosti so zdravljenje trajno prenehali uporabljati pri manj kot 1 % bolnikov s KML. Pri bolnikih z GIST (študija B2222) so ugotovili zvišanje vrednosti ALT (alanin-aminotransferaze) 3. ali 4. stopnje pri 6,8 % bolnikov in zvišanje vrednosti AST (aspartat-aminotransferaze) 3. ali 4. stopnje pri 4,8 % bolnikov. Zvišanje vrednosti bilirubina je bilo pod 3 %.

Zabeležili so nekaj primerov citolitičnega in holestatskega hepatitisa ter odpovedi jeter; nekaj primerov je bilo smrtnih, vključno z enim bolnikom, 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@klj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj z odmerki, večjimi od terapevtskih, je malo. V literaturi in na podlagi spontanega poročanja so bili zabeleženi posamezni primeri prevelikega odmerjanja imatiniba. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika opazovati in mu nuditi ustrezno simptomatsko zdravljenje. Izid je bil v teh primerih večinoma zabeležen kot "izboljšanje stanja" ali "okrevanje". Dogodki, o katerih so poročali pri različnih razponih odmerkov, so:

Odrasla populacija

Odmerki od 1200 mg 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 apetit.

Odmerki od 1800 mg do 3200 mg (tudi do 3200 mg na dan, 6 dni): šibkost, mialgija, zvišana vrednost kreatin-kinaze, zvišana vrednost bilirubina, gastrointestinalne bolečine.

6400 mg (enkratni odmerek): V literaturi je opisan primer bolnika, pri katerem so se pojavili navzea, bruhanje, bolečine v trebuhu, zvišana telesna temperatura, oteklost obraza, zmanjšanje števila nevtrofilcev in zvišanje vrednosti transaminaz.

8 g do 10 g (enkratni odmerek): Opisani so bili bruhanje in gastrointestinalne bolečine.

Pediatrična populacija

Pri 3-letnem dečku, izpostavljenem enkratnemu odmerku 400 mg, so se pojavili bruhanje, driska in anoreksija, pri drugem 3-letnem dečku, izpostavljenemu enkratnemu odmerku 980 mg, pa sta se pojavila zmanjšanje števila levkocitov in driska.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz. Oznaka ATC: L01XE01

Mehanizem delovanja

Imatinib je majhna molekula in je zaviralec protein-tirozin-kinaze, ki močno zavre aktivnost Bcr-Abl tirozin-kinaze in več receptorskih tirozin-kinaz: Kit, receptor za faktor matičnih celic (SCF - *stem cell factor*), ki ga kodira protoonkogen c-Kit, receptorje diskoidinske domene (DDR1 in DDR2), receptor za kolonije stimulirajoči faktor (CSF-1R) in receptorja za rastni faktor alfa in beta iz trombocitov (PDGFR-alfa in PDGFR-beta – *platelet-derived growth factor receptors*). Imatinib lahko zavre tudi celične dogodke, ki jih omogoča aktivacija teh receptorskih kinaz.

Farmakodinamični učinki

Imatinib je zaviralec protein-tirozin-kinaze, ki močno zavira Bcr-Abl tirozin-kinazo *in vitro*, na celični ravni in *in vivo*. Spojina selektivno zavre proliferacijo in inducira apoptozo v Bcr-Abl-pozitivnih celičnih linijah, pa tudi pri svežih levkemičnih celicah bolnikov s Ph+ KML in akutno limfoblastno levkemijo (ALL).

In vivo spojina deluje protitumorsko, če se uporablja kot edino sredstvo v živalskih modelih, z uporabo Bcr-Abl-pozitivnih tumorskih celic.

Imatinib je tudi zaviralec receptorskih tirozin-kinaz za rastni faktor iz trombocitov (PDGF), PDGF-R in faktor matičnih celic (SCF), c-Kit, ter zavira celične dogodke, posredovane s PDGF in SCF. Konstitutivna aktivacija receptorja PDGF ali Abl protein-tirozin-kinaz zaradi združitve z različnimi partnerskimi beljakovinami ali konstitutivno nastajanje PDGF sta vpletena v patogenezo MDS/MPD, HES/KEL in DFSP. Imatinib zavira signaliziranje in proliferacijo celic, ki ju povzroča motena regulacija aktivnosti PDGFR in Abl kinaze.

Klinične študije pri kronični mieloični levkemiji

Učinkovitost imatiniba temelji na skupnih hematoloških in citogenetskih deležih odziva ter preživetju brez napredovanja bolezni. Kontroliranih preskušanj, ki bi dokazovala klinično korist, na primer izboljšanje bolezenskih simptomov ali podaljšanje preživetja, ni.

Izvedli so veliko, mednarodno, odprto, nekontrolirano študijo II. faze pri bolnikih, ki so imeli KML s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+) v fazi blastne krize. Poleg tega so otroke in mladostnike zdravili v dveh študijah I. faze (bolniki s KML ali Ph+ akutno levkemijo) in eni študiji II. faze.

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

Mieloična blastna kriza: Vključenih je bilo 260 bolnikov z mieloično blastno krizo. 95 bolnikov (37 %) je predhodno prejelo kemoterapijo za zdravljenje pospešene faze ali blastne krize ("predhodno zdravljeni bolniki"), 165 (63 %) pa ne ("nezdravljeni bolniki"). Prvih 37 bolnikov je začelo zdravljenje z odmerkom 400 mg, pozneje je bil protokol spremenjen in je dopuščal večje odmerke; preostalih 223 bolnikov je začelo zdravljenje s 600 mg.

Primarna spremenljivka učinkovitosti je bil delež hematološkega odziva, opisan ali kot popoln hematološki odziv, brez znakov levkemije (tj. izginotje blastov iz kostnega mozga in krvi, a brez popolnega okrevanja periferne krvi kot pri popolnem odzivu), ali kot vrnitev v kronično fazo KML. V tej študiji je 31 % bolnikov doseglo hematološki odziv (36 % predhodno nezdravljenih bolnikov in 22 % predhodno zdravljenih) (preglednica 2). Delež odziva je bil tudi večji pri bolnikih, zdravljenih s 600 mg (33 %), kot pri bolnikih, zdravljenih s 400 mg (16 %, $p = 0,0220$). Trenutna ocena medianega preživetja predhodno nezdravljenih bolnikov je bila 7,7 meseca in predhodno zdravljenih bolnikov 4,7 meseca.

Limfatična blastna kriza: V študije I. faze je bilo vključenih malo bolnikov ($n = 10$). Delež hematološkega odziva je bil 70 % in je trajal od 2 do 3 mesece.

Preglednica 2 – Odziv v študiji pri odraslih s KML

	Študija 0102 38-mesečni podatki Mieloična blastna kriza ($n = 260$)
	% bolnikov (95 % IZ)
Hematološki odziv ¹	31 % (25,2–36,8)
Popoln hematološki odziv	8 %
Brez znakov levkemije	5 %
Vrnitev v kronično fazo	18 %
Pomemben citogenetski odziv (MCyR) ²	15 % (11,2–20,4)
Popoln (CCyR)	7 %
(Potrjen ³) [95 % IZ]	(2 %) [0,6–4,4]
Delen (PCyR)	8 %
<p>¹ Merila hematološkega odziva (vsi odzivi so morali biti potrjeni po ≥ 4 tednih): Popoln hematološki odziv: V študiji 0102 [$ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$, trombociti $\geq 100 \times 10^9/l$, brez blastov v krvi, < 5 % blastov v kostnem mozgu in brez ekstramedularne bolezni] Brez znakov levkemije: Enaka merila kot za popoln hematološki odziv, a $ANC \geq 1 \times 10^9/l$ in trombociti $\geq 20 \times 10^9/l$ Vrnitev v kronično fazo: < 15 % blastov v KM in PK, < 30 % blastov + promielocitov v KM in PK, < 20 % bazofilcev v PK, brez ekstramedularne bolezni razen vranice in jeter. KM = kostni mozeg, PK = periferna kri</p> <p>² Merila citogenetskega odziva: Pomemben odziv združuje popolne in delne odzive: popoln (0 % Ph+ metafaz), delen (1–35 %)</p> <p>³ Popoln citogenetski odziv, potrjen z drugo citogenetsko preiskavo kostnega mozga, opravljeno vsaj en mesec po začetni preiskavi kostnega mozga.</p>	

Pediatrična populacija: V preskušanje I. faze povečevanja odmerka je bilo vključenih skupaj 26 pediatričnih bolnikov, mlajših od 18 let, ki so imeli ali kronično fazo KML ($n = 11$) ali KML v blastni krizi ali Ph+ akutne levkemije ($n = 15$). To je bila skupina predhodno močno zdravljenih bolnikov, saj jih je 46 % predhodno imelo presaditev kostnega mozga, 73 % pa kemoterapijo z več zdravili. Bolnike so zdravili 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 kronično fazo KML in razpoložljivimi citogenetskimi podatki so 4 (44 %) bolniki dosegli popoln (CCyR – *complete cytogenetic response*) in 3 (33 %) delen citogenetski odziv (PCyR – *partial cytogenetic response*), tako da je bil delež pomembnega citogenetskega odziva 77 % (MCyR – *major cytogenetic response*).

V odprto, multicentrično preskušanje II. faze z eno skupino je bilo vključenih skupaj 51 pediatričnih bolnikov z novo diagnosticirano in nezdravljeno KML v kronični fazi. Bolnike so zdravili z imatinibom 340 mg/m²/dan brez prekinitvev in brez toksičnih učinkov, ki bi omejevali odmerek. Zdravljenje z imatinibom pri novo diagnosticiranih pediatričnih bolnikih s KML doseže hiter odziv z 78-odstotnim popolnim hematološkim odzivom po 8 tednih zdravljenja. Visok delež popolnega

hematološkega odziva je spremljal popoln citogenetski odziv pri 65 % bolnikov; to je primerljivo rezultatom, opaženim pri odraslih. Poleg tega so delen citogenetski odziv ugotovili pri 16 % bolnikov, tako da je bil delež pomembnega citogenetskega odziva 81 %. Večina bolnikov, ki je dosegla popoln citogenetski odziv, ga je dosegla med 3. in 10. mesecem; mediani čas do odziva na podlagi Kaplan-Meierjeve ocene je bil 5,6 meseca.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z referenčnim zdravilom, ki vsebuje imatinib, 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 diagnosticirana Ph+ ALL: V kontrolirani študiji (ADE10) imatiniba v primerjavi z indukcijo s kemoterapijo pri 55 novo diagnosticiranih bolnikih, starih 55 let ali več, je imatinib v monoterapiji dosegel značilno večji delež popolnega hematološkega odziva kot kemoterapija (96,3 % v primerjavi s 50 %, $p = 0,0001$). Ko so imatinib uporabili kot rešilno zdravljenje za bolnike, ki se na kemoterapijo niso odzvali ali so se nanjo slabo odzvali, je 9 od 11 bolnikov (81,8 %) doseglo popoln hematološki odziv. Ta klinični učinek je bil po 2 tednih zdravljenja povezan z večjim zmanjšanjem transkriptov bcr-abl pri prejemnikih imatiniba kot pri prejemnikih kemoterapije ($p = 0,02$). Vsi bolniki so po indukciji prejeli imatinib in konsolidacijsko kemoterapijo (glejte preglednico 3). Ravni transkriptov bcr-abl so bile po 8 tednih v obeh skupinah enake. Kot je pričakovano glede na načrt študije, ni bilo razlik v trajanju remisije, preživetju brez bolezni ali celokupnem preživetju, čeprav so imeli bolniki s popolnim molekularnim odzivom in tisti z minimalno rezidualno boleznijo boljši izid, kar zadeva trajanje remisije ($p = 0,01$) in preživetje brez bolezni ($p = 0,02$).

Rezultati populacije 211 bolnikov z novo diagnosticirano Ph+ ALL iz štirih nekontroliranih kliničnih študij (AAU02, ADE04, AJP01 in AUS01) se skladajo z zgoraj opisanimi. Imatinib v kombinaciji z indukcijsko kemoterapijo (glejte preglednico 3) je dosegel delež popolnega hematološkega odziva pri 93 % (147 od 158 ocenljivih bolnikov) in delež pomembnega citogenetskega odziva 90 % (19 od 21 ocenljivih bolnikov). Delež popolnega molekularnega odziva je bil 48 % (49 od 102 ocenljivih bolnikov). V dveh študijah (AJP01 in AUS01) sta preživetje brez bolezni in celokupno preživetje dosledno presegala 1 leto in sta bila daljša kot pri zgodovinskih kontrolah (preživetje brez bolezni $p < 0,001$, celokupno preživetje $p < 0,0001$).

Preglednica 3 – Shema kemoterapije, uporabljena v kombinaciji z imatinibom

Študija ADE10	
Predfaza	DEX 10 mg/m ² peroralno, dnevi 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dnevi 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekalno, dan 1
Indukcija remisije	DEX 10 mg/m ² peroralno, dnevi 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dneva 7 in 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 ure), dnevi 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 uro) dan 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., dnevi 22-25, 29-32
Konsolidacijsko zdravljenje I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 ur), 1., 15. dan; 6-MP 25 mg/m ² peroralno, dnevi 1-20
Konsolidacijsko zdravljenje II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 uro), dnevi 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 uro), dnevi 1-5
Študija AAU02	
Indukcijsko zdravljenje (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., dnevi 1-3, 15-16; VCR 2 mg celotni odmerek i.v., dnevi 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dneva 1 in 8; prednizon 60 mg/m ² peroralno, dnevi 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² peroralno, dnevi 1-28; MTX 15 mg intratekalno, dnevi 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekalno, dnevi 1, 8, 15, 22; metilprednizolon 40 mg intratekalno, dnevi 1, 8, 15, 22

Konsolidacija (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1.000 mg/m ² /12 ur i.v. (3 ure), dnevi 1-4; mitoksantron 10 mg/m ² i.v. dnevi 3-5; MTX 15 mg intratekalno, dan 1; metilprednizolon 40 mg intratekalno, dan 1
---	---

Študija ADE04

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

Študija AJP01

Indukcijsko zdravljenje	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 ure), dan 1; daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 uro), dnevi 1-3; vinkristin 1,3 mg/m ² i.v., dnevi 1, 8, 15, 21; prednizolon 60 mg/m ² /dan peroralno
Konsolidacijsko zdravljenje	Izmenični cikel kemoterapije: visok odmerek kemoterapij z MTX 1 g/m ² i.v. (24 ur), dan 1, in Ara-C 2 g/m ² i.v. (na 12 ur), dneva 2-3, 4 cikle
Vzdrževanje	VCR 1,3 g/m ² i.v., dan 1; prednizolon 60 mg/m ² peroralno, dnevi 1-5

Študija AUS01

Indukcijsko-konsolidacijsko zdravljenje	Shema hiper-CVAD: CP 300 mg/m ² i.v. (3 ure, na 12 ur), dnevi 1-3; vinkristin 2 mg i.v., dneva 4 in 11; doksorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 ur), dan 4; DEX 40 mg/dan ob dneh 1-4 in 11-14, izmenično z MTX 1 g/m ² i.v. (24 ur), dan 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 uri, na 12 ur), dneva 2-3 (skupaj 8 ciklusov)
Vzdrževanje	VCR 2 mg i.v. mesečno, 13 mesecev; prednizolon 200 mg peroralno, 5 dni na mesec, 13 mesecev

Vse sheme zdravljenja so vključevale uporabo steroidov za profilakso osrednjega živčevja.

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

Recidivna/neodzivna Ph+ ALL: Če so imatinib uporabili kot monoterapijo pri bolnikih z recidivno/neodzivno Ph+ ALL, je pri 53 od 411 bolnikov, ocenljivih glede odziva, dosegel 30 % delež hematološkega odziva (pri 9 % popoln hematološki odziv) in 23 % delež pomembnega citogenetskega odziva. (Omeniti je treba, da je bilo 353 od 411 bolnikov zdravljenih v programu razširjenega dostopa in brez zbranih podatkov o primarnem odzivu.) Mediani čas do napredovanja bolezni je bil v celotni populaciji 411 bolnikov z recidivno/neodzivno Ph+ ALL od 2,6 do 3,1 meseca, mediano celokupno preživetje 401 za oceno primernih bolnikov pa od 4,9 do 9 mesecev. Podatki so bili podobni pri ponovni analizi, ki je zajela le bolnike, stare 55 let ali več.

Klinične študije pri MDS/MPD

Izkušenj z imatinibom pri tej indikaciji je zelo malo in temeljijo na deležih hematološkega in citogenetskega odziva. Kontroliranih preskušanj, ki bi dokazovala klinično koristnost ali podaljšanje preživetja, ni. Izvedli so eno odprto, multicentrično klinično preskušanje II. faze (študija B2225), v katerem so imatinib preskušali pri različnih populacijah bolnikov s smrtno nevarnimi boleznimi, povezanimi z Abl, Kit ali PDGFR protein-tirozin-kinazami. Ta študija je zajela 7 bolnikov z

MDS/MPD, zdravljenih s 400 mg imatiniba na dan. Trije bolniki so dosegli popoln hematološki odziv, en bolnik pa delen hematološki odziv. V času originalne analize so hematološki odziv dosegli trije od štirih bolnikov z ugotovljeno preureditvijo gena za PDGFR (2 bolnika popoln, 1 bolnik delen hematološki odziv). Ti bolniki so bili stari od 20 do 72 let. Poleg tega so v 13 objavah poročali o dodatnih 24 bolnikih z MDS/MPD. 21 bolnikov je bilo zdravljenih s 400 mg imatiniba na dan, preostali 3 bolniki pa so prejeli manjše odmerke. Pri 11 bolnikih so odkrili preureditev gena za PDGFR; 9 od teh je doseglo popoln hematološki odziv, 1 bolnik pa delen hematološki odziv. Ti bolniki so bili stari od 2 do 79 let. Nedavno objavljeni dopolnjeni podatki za 6 od teh 11 bolnikov kažejo, da so vsi ti bolniki ostali v citogenetski remisiji (razpon: od 32 do 38 mesecev). V isti objavi so poročali o dolgoročnem spremljanju 12 bolnikov z MDS/MPD, ki so imeli preureditev gena za PDGFR (5 bolnikov iz študije B2225). Ti bolniki so prejeli imatinib mediano 47 mesecev (razpon: od 24 dni do 60 mesecev). Pri 6 od teh bolnikov spremljanje traja že več kot 4 leta. Enajst bolnikov je doseglo hiter popoln hematološki odziv; pri 10 so citogenetske nepravilnosti popolnoma izginile, fuzijski transkripti, merjeni z verižno reakcijo s polimerazo v realnem času (RT-PCR), pa so se zmanjšali ali so izginili. Hematološki odziv se je ohranil mediano 49 mesecev (razpon: od 19 do 60 mesecev), citogenetski pa mediano 47 mesecev (razpon: od 16 do 59 mesecev). Celokupno preživetje je 65 mesecev od postavitve diagnoze (razpon: od 25 do 234 mesecev). Uporaba imatiniba pri bolnikih brez genetske translokacije večinoma ni prinesla izboljšanja.

Kontroliranih preskušanj pri pediatričnih bolnikih z MDS/MPD niso izvedli. V 4 objavah so poročali o 5 bolnikih z MDS/MPD, povezanih 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 mg/m² do 340 mg/m² na dan. Vsi bolniki so dosegli popoln hematološki odziv, citogenetski odziv in/ali klinični odziv.

Klinične študije pri HES/KEL

Izvedli so eno odprto, multicentrično klinično preskušanje II. faze (študija B2225), v katerem so imatinib preskušali pri različnih populacijah bolnikov s smrtno nevarnimi boleznimi, povezanimi 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. Dodatnih 162 bolnikov s HES/KEL, o katerih so poročali v 35 objavljenih poročilih o primerih in serijah primerov, je prejelo imatinib v odmerkih od 75 mg do 800 mg na dan. Citogenetske nepravilnosti so ocenili 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 štirje bolniki s HES, opisani v drugih 3 objavljenih poročilih. Vseh 65 za FIP1L1-PDGFR α fuzijsko kinazo pozitivnih bolnikov je doseglo popoln hematološki odziv, ki se je ohranil več mesecev (razpon: od 1 meseca ali več do 44 mesecev ali več, ocenjeno ob času poročanja). Kot je opisano v nedavni objavi, je 21 od teh 65 bolnikov doseglo tudi popolno molekularno remisijo po mediano 28 mesecih spremljanja (razpon: od 13 do 67 mesecev). Ti bolniki so bili stari od 25 do 72 let. Poleg tega so raziskovalci v poročilih o primerih navajali izboljšanje simptomatike in nepravilnosti delovanja drugih organov. Navajali so izboljšanje na področju srca, živčevja, kože/podkožnega tkiva, dihalnega/torakalnega/mediastinalnega organskega sistema, mišično-skeletnega/vezivnotkivnega /žilnega organskega sistema in prebavil.

Kontroliranih preskušanj pri pediatričnih bolnikih s HES/KEL ni. V 3 objavah so poročali o 3 bolnikih s HES in 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 mg do 400 mg na dan. Vsi bolniki so dosegli popoln hematološki odziv, popoln citogenetski odziv in/ali popoln molekularni odziv.

Klinične študije pri DFSP

Izvedli so eno odprto, multicentrično klinično preskušanje II. faze (študija B2225), ki je vključevalo 12 bolnikov z DFSP, zdravljenih z 800 mg imatiniba na dan. Bolniki z DFSP so bili stari od 23 do 75 let; DFSP je bil metastatski, z lokalno ponovitvijo po uvodni kirurški odstranitvi in je bil v času vključitve v študijo ocenjen kot neprimeren za nadaljnje kirurško odstranjevanje. Primarni dokaz učinkovitosti je temeljil na deležu objektivnega odziva. Odzvalo se je 9 od 12 vključenih bolnikov: pri 1 enem bolniku je bil odziv popoln, pri 8 pa delen. Pri treh bolnikih z delnim odzivom je bila bolezen pozneje kirurško odpravljena. Mediano trajanje zdravljenja v študiji B2225 je bilo 6,2 meseca, najdaljše zdravljenje pa je trajalo 24,3 meseca. O dodatnih 6 bolnikih z DFSP, zdravljenih z

imatinibom, so poročali v 5 objavljenih poročilih o primerih. Ti bolniki so bili stari od 18 mesecev do 49 let. Odrasli bolniki, opisani v objavljeni literaturi, so prejeli ali 400 mg (4 bolniki) ali 800 mg (1 bolnik) imatiniba na dan. Odzvalo se je 5 bolnikov: 3 popolnoma in 2 delno. Mediano trajanje zdravljenja v objavljeni literaturi je bilo od 4 tedne do več kot 20 mesecev. Skoraj vsi bolniki, ki so se odzvali na zdravljenje z imatinibom, so imeli translokacijo t(17:22)(q22: q13) ali njen genski produkt.

Kontroliranih preskušanj pri pediatričnih bolnikih z DFSP ni. V 3 objavah je bilo opisanih 5 bolnikov z DFSP in 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 ali v odmerkih od 400 mg/m² na dan do 520 mg/m² na dan. Vsi so dosegli delen in/ali popoln odziv.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika imatiniba

Farmakokinetiko imatiniba so ocenili v razponu odmerkov od 25 mg do 1.000 mg. Farmakokinetične profile v plazmi so analizirali 1. dan in nato bodisi 7. bodisi 28. dan, ko je koncentracija v plazmi že dosegla stanje dinamičnega ravnovesja.

Absorpcija

Povprečna absolutna biološka uporabnost imatiniba je 98 %. Po peroralnem odmerku so med bolniki ugotovili veliko interindividualno variabilnost AUC imatiniba v plazmi. Če je bil imatinib uporabljen z zelo mastnim obrokom, se je delež absorpcije imatiniba minimalno zmanjšal (11-odstotno zmanjšanje C_{max} in podaljšanje t_{max} za 1,5 ure), AUC pa se je malo zmanjšala (7,4 %) v primerjavi z uporabo na tešče. Vpliva 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, večina imatiniba je bila vezana na albumin in kisli glikoprotein alfa, malo pa na lipoproteine.

Biotransformacija

Glavni presnovek v obtoku pri človeku je N-demetilirani piperazinski derivat, ki *in vitro* kaže podobno moč kot matična učinkovina. Ugotovili so, da je plazemska AUC tega presnovka samo 16 % AUC imatiniba. Vezava N-demetiliranega presnovka na plazemske beljakovine je podobna kot pri matični učinkovini.

Na račun imatiniba in njegovega N-demetiliranega presnovka je šlo skupaj približno 65 % radioaktivnosti v obtoku (AUC_(0-48h)). Preostalo radioaktivnost so predstavljali številni manj pomembni presnovki.

Rezultati *in vitro* so pokazali, da je pri človeku CYP3A4 glavni encim P450, ki katalizira biotransformacijo imatiniba. Izmed zdravil, ki prihajajo v poštev za sočasno uporabo (paracetamol, aciklovir, alopurinol, amfotericin, citarabin, eritromicin, flukonazol, hidrokortison, norfloksacin in penicilin V) sta le eritromicin (IC₅₀ 50 µM) in flukonazol (IC₅₀ 118 µM) zavrla presnovo imatiniba v meri, ki bi lahko bila klinično pomembna.

Pokazali so, da imatinib *in vitro* kompetitivno zavira markerske substrate CYP2C9, CYP2D6 in CYP3A4/5. Vrednosti K_i v mikrosomih človeških jeter za te encime so bile 27 µmol/l, 7,5 µmol/l oziroma 7,9 µmol/l. Največja koncentracija imatiniba v plazmi bolnikov je od 2 µmol/l do 4 µmol/l. To pomeni, da je možno zavrtje presnove sočasno uporabljenih zdravil, ki poteka s CYP2D6 in/ali CYP3A4/5. Imatinib ni oviral biotransformacije 5-fluorouracila, je pa zaradi kompetitivnega zavrtja CYP2C8 zavrl presnovo paklitaksela (K_i = 34,7 µM). Ta vrednost K_i je bistveno večja od pričakovane plazemske koncentracije imatiniba pri bolnikih, zato po sočasni uporabi 5-fluorouracila ali paklitaksela z imatinibom ni pričakovati medsebojnega delovanja.

Izločanje

Na podlagi izločenih spojin, po peroralni uporabi imatiniba, označenega s ^{14}C , se je približno 81 % odmerka izločilo v 7 dneh v blatu (68 % odmerka) in urinu (13 % odmerka). Nespremenjeni imatinib je predstavljal 25 % odmerka (5 % v urinu, 20 % v blatu), preostanek so predstavljali presnovki.

Plazemska farmakokinetika

Po peroralni uporabi pri zdravih prostovoljcih je bil $t_{1/2}$ približno 18 ur; to kaže, da je primerna uporaba odmerka enkrat na dan. Porast povprečne AUC s povečevanjem odmerka je bil po peroralni uporabi linearen in sorazmeren odmerku v območju od 25 mg do 1.000 mg imatiniba. Kinetika imatiniba se po ponavljajoči se uporabi ni spremenila, kopičenje pa je bilo v stanju dinamičnega ravnovesja med uporabo odmerka enkrat na dan od 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 kot pri bolnikih s KML, ki so dobivali enak odmerek (400 mg na dan). Preliminarna populacijska farmakokinetična analiza je pri bolnikih z GIST pokazala statistično značilno povezanost farmakokinetike imatiniba s tremi spremenljivkami (albumin, število levkocitov in bilirubin). Zmanjšane vrednosti albumina so povzročile manjši (CL/f) in večje število levkocitov je povzročilo manjši CL/f. Vendar te povezave niso tolikšne, da bi zahtevale prilagoditev odmerka. V tej skupini bolnikov bi lahko prisotnost metastaz v jetrih povzročila insuficienco jeter in zmanjšano presnovo.

Populacijska farmakokinetika

Populacijska farmakokinetična analiza je pri bolnikih s KML pokazala majhen vpliv starosti na volumen porazdelitve (12-odstotno povečanje pri bolnikih, starejših od 65 let). Ta sprememba ne velja za klinično pomembno. Telesna masa vpliva na očistek imatiniba, tako da je pri bolniku s telesno maso 50 kg pričakovani povprečni očistek 8,5 l/uro, pri bolniku s telesno maso 100 kg pa se poveča na 11,8 l/uro. Te spremembe niso tolikšne, da bi zahtevale prilagoditev odmerka glede na telesno maso. Spol ne vpliva na kinetiko imatiniba.

Farmakokinetika pri otrocih in mladostnikih

Tako kot pri odraslih bolnikih se je imatinib v študijah I. in II. faze po peroralni uporabi hitro absorbiral tudi pri pediatričnih bolnikih. Pri otrocih in mladostnikih je bila z odmerjanjem 260 mg/m²/dan oz. 340 mg/m²/dan dosežena enaka izpostavljenost kot z odmerkoma 400 mg oz. 600 mg pri odraslih bolnikih. Po ponavljajoči se uporabi odmerka 340 mg/m²/dan enkrat na dan je primerjava AUC₍₀₋₂₄₎ 8. in 1. dan pokazala 1,7-kratno kopičenje.

Okvarjeno delovanje organov

Imatinib in njegovi presnovki se skozi ledvice ne izločajo v pomembni meri. Kaže, da je pri bolnikih z blagim in zmernim okvarjenim delovanjem ledvic izpostavljenost imatinibu v plazmi večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Povečanje je približno 1,5- do 2-kratno in ustreza 1,5-kratnemu zvišanju vrednosti alfa kislega proteina v plazmi, na katerega se imatinib močno veže. Očistek prostega imatiniba je pri bolnikih z okvaro ledvic in bolnikih z normalnim delovanjem ledvic verjetno podoben, ker predstavlja izločanje skozi ledvice le manj pomembno pot izločanja imatiniba (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Čeprav so rezultati farmakokinetične analize pokazali občutno interindividualno variabilnost, se povprečna izpostavljenost imatinibu pri bolnikih z različno stopnjo poslabšenega delovanja jeter ni povečala v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične varnostne značilnosti imatiniba so ocenili pri podganah, psih, opicah in kuncih.

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

Pri podganah in psih so bila tarčni organ jetra. Pri obeh živalskih vrstah so opazili blago do zmerno zvišanje vrednosti transaminaz in rahlo zmanjšanje koncentracije holesterola, trigliceridov, celotnih beljakovin in albumina. Pri podganah v jetrih niso opazili histopatoloških sprememb. Pri psih, ki so zdravilo dobivali 2 tedna, so opazili hudo hepatotoksičnost z zvišanjem vrednosti jetrnih encimov, nekrozo jetrnih celic, nekrozo žolčnih vodov in hiperplazijo žolčnih vodov.

Pri opicah, ki so zdravilo dobivale 2 tedna, so opazili nefrotoksičnost s fokalno mineralizacijo in razširitvijo ledvičnih tubulov in tubulno nefrozo. Pri več teh živalih so opazili zvišanje ravni dušika sečnine v krvi (BUN – *blood urea nitrogen*) in kreatinina. Pri podganah so v 13-tedenski študiji med uporabo odmerkov ≥ 6 mg/kg ugotovili hiperplazijo prehodnega epitelija v ledvični papili in sečnem mehurju, brez sprememb serumskih ali urinskih parametrov. Med kronično uporabo imatiniba so opazili več oportunističnih okužb.

V 39-tedenski študiji na opicah z najmanjšim odmerkom 15 mg/kg (to je približno ena tretjina največjega odmerka 800 mg pri človeku, izračunanega na podlagi telesne površine), niso ugotovili odmerka brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL – *no observed adverse effect level*). Uporaba zdravila je pri teh živalih povzročila poslabšanje normalno obvladanih malarijskih okužb.

V preskusu na bakterijskih celicah (Amesov test) *in vitro*, preskusu na sesalskih celicah (mišji limfom) *in vitro* in mikrojedrnem testu pri podganah *in vivo* se imatinib ni izkazal za genotoksičnega. Genotoksične učinke pa so z imatinibom ugotovili v preskusu na sesalskih celicah (jajčnik kitajskega hrčka) *in vitro* glede klastogenosti (kromosomske aberacije) v prisotnosti presnovne aktivacije. Dva vmesna produkta izdelave, ki ju vsebuje tudi končno zdravilo, sta v Amesovem preskusu pozitivna glede mutageneze. Eden od teh vmesnih produktov je bil pozitiven tudi v preskusu mišjega limfoma.

V študiji plodnosti so se podganjim samecem, ki so zdravilo dobivali 70 dni pred parjenjem ob odmerku 60 mg/kg, zmanjšali masa mod in obmodkov ter odstotek gibljivih semenčic; ta odmerek je približno enak največjemu kliničnemu odmerku 800 mg/dan, izračunanemu na podlagi telesne površine. Med uporabo odmerkov ≤ 20 mg/kg tega niso opazili. Pri psih so ob peroralnih odmerkih ≥ 30 mg/kg opazili tudi rahlo do zmerno zmanjšanje spermatogeneze. Med podganjimi samicami, ki so zdravilo prejemale 14 dni pred parjenjem in nato do 6. dne brejosti, niso opazili vpliva na parjenje ali število brejih samic. Ob odmerku 60 mg/kg sta se pri samicah pojavila znatna poimplantacijska izguba plodov in zmanjšanje števila živih plodov. Med uporabo odmerkov ≤ 20 mg/kg tega niso opazili.

V študiji peroralne uporabe v zvezi s prenatalnim in postnatalnim razvojem pri podganah so v skupini, ki je prejemale odmerek 45 mg/kg/dan na 14. ali 15. dan brejosti opazili rdeč izcedek iz nožnice. Pri enakem odmerku se je povečalo število mrtvorojenih mladičev in tistih, ki so poginili med dnevnoma 0 in 4 po skotitvi. Pri potomcih F₁ se je pri enakem odmerku povprečna telesna masa zmanjšala od skotitve do končnega žrtvovanja, število legel, ki so dosegla merilo za ločitev prepucija, pa se je rahlo zmanjšalo. Plodnost F₁ ni bila prizadeta, pač pa se je pri odmerku 45 mg/kg/dan povečalo število resorpcij in zmanjšalo število za življenje sposobnih plodov. Odmerek brez opaženega učinka (NOEL – *no observed effect level*) je bil tako za samice-matere kot za generacijo F₁ 15 mg/kg/dan (ena četrtnina največjega odmerka za človeka, ki je 800 mg).

Imatinib je bil pri podganah teratogen, če je bil uporabljen med organogenezo v odmerkih ≥ 100 mg/kg; to 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. Med uporabo odmerkov ≤ 30 mg/kg teh učinkov niso opazili.

V študiji toksičnih učinkov na razvoj mladih podgan (od 10. do 70. dne po skotitvi) niso odkrili novih tarčnih organov v primerjavi z znanimi tarčnimi organi pri odraslih podganah. V študiji toksičnih učinkov na razvoj mladičev so opazili vpliv na rast ter zapozneno odpiranje nožnice in ločevanje prepucija pri izpostavljenosti, ki ustreza približno 0,3- do 2-kratniku izpostavljenosti pediatričnih bolnikov med uporabo največjega priporočenega odmerka 340 mg/m². Poleg tega so pri mladih živalih (okrog obdobja odstavljanja) opazili umrljivost pri približno 2-kratniku povprečne izpostavljenosti pediatričnih bolnikov med uporabo največjega priporočenega odmerka 340 mg/m².

V 2-letni študiji kancerogenosti pri podganah je uporaba imatiniba 15 mg/kg/dan, 30 mg/kg/dan in 60 mg/kg/dan statistično značilno skrajšala življenjsko dobo samcev pri 60 mg/kg/dan in samic pri ≥ 30 mg/kg/dan. Histopatološki pregled poginulih je pokazal, da so glavni vzroki smrti oziroma razlogi za žrtvovanje kardiomiopatija (pri obeh spolih), kronična progresivna nefropatija (pri samicah) in papilom žlez prepucija. Tarčni organi za neoplastične spremembe so bili: ledvice, sečni mehur, sečnica, žleze prepucija in klitorisa, tanko črevo, obščitnične žleze, nadledvične žleze in nežlezni del želodca.

Papilome/karcinome prepucijske/klitorisne žleze so opazali pri odmerkih od 30 mg/kg/dan navzgor. To predstavlja (glede na AUC) približno 0,5-kratnik dnevne izpostavljenosti pri človeku med uporabo 400 mg/dan in 0,3-kratnik med uporabo 800 mg/dan ter 0,4-kratnik dnevne izpostavljenosti otrok in mladostnikov (glede na AUC) med uporabo 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 nadleivičnih žlez in papilome/karcinome nežleznega dela želodca so opazali ob odmerku 60 mg/kg/dan. To predstavlja (glede na AUC) približno 1,7-kratnik dnevne izpostavljenosti pri človeku med uporabo 400 mg/dan in 1-kratnik med uporabo 800 mg/dan ter 1,2-kratnik dnevne izpostavljenosti otrok in mladostnikov (glede na AUC) med uporabo 340 mg/m²/dan. Odmerek brez opaženega učinka (NOEL) je bil 30 mg/kg/dan.

Mehanizem in pomen teh izsledkov študije kancerogenosti pri podganah za človeka še nista razjasnjena.

Neneoplastične lezije, ki jih v prejšnjih predkliničnih študijah niso odkrili, obsegajo srce in ožilje, trebušno slinavko, endokrine organe in zobe. Med najbolj pomembnimi spremembami sta bili hipertrofija in dilatacija srca, ki sta pri nekaterih živalih povzročili znake srčnega popuščanja.

Zdravilna učinkovina imatinib kaže okoljsko tveganje za organizme v usedlinah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hipromeloza (E464)
mikrokristalna celuloza
laktoza monohidrat
krospovidon
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni
magnezijev stearat

Obloga tablete

hipromeloza (E464)
makrogol (E1521)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

100 mg in 400 mg: 3 leta
JAZMP-IB/001,IA/003-07-07-2016

200 mg in 300 mg: 2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz OPA/aluminija/PVC//aluminija.

Velikosti pakiranj: 30, 60, 90 in 120 filmsko obloženih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi za citotoksične spojine.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Islandija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/16/02179/001-016

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. 5. 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7. 7. 2016