

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Meaxin 100 mg filmsko obložene tablete

Meaxin 400 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Meaxin 100 mg filmsko obložene tablete

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 114 mg laktoze.

Meaxin 400 mg filmsko obložene tablete

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg imatiniba (v obliki imatinibijevega mesilata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 456 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

100 mg: oranžno rjave, okrogle (premera 11 mm), rahlo izbočene filmsko obložene tablete s prirezanimi robovi in z razdelilno zarezo na eni strani. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

400 mg: oranžno rjave, ovalne (velikosti 22 mm x 9 mm), izbočene filmsko obložene tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Meaxin je indicirano za zdravljenje:

- odraslih in 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;
- odraslih in pediatričnih bolnikov s Ph+ KML v kronični fazi po neuspelem zdravljenju z interferonom alfa, ali v pospešeni fazi ali 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/MPD) 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) ali s kronično eozinofilno levkemijo (CEL) s premestitvijo FIP1L1-PDGFR α ali z obojim.

Učinek imatiniba na izid presaditve kostnega mozga ni raziskan.

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 1 of 37
----------------------	------------	--------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravilo Meaxin je indicirano za

- zdravljenje odraslih bolnikov z neresektibilnimi in/ali metastatskimi malignimi gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji (GIST), pozitivnimi na Kit (CD 117);
- adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov s precejšnjim tveganjem za relaps po resekciji GIST, pozitivnega na Kit (CD117). Bolniki z majhnim ali zelo majhnim tveganjem za ponovitev bolezni ne smejo prejemati adjuvantnega zdravljenja;
- zdravljenje odraslih bolnikov z neresektibilnim protuberantnim dermatofibrosarkomom (DFSP dermatofibrosarcoma protuberans) in tistih odraslih bolnikov z rekurentnim in/ali metastatskim DFSP, ki niso primerni za operacijo.

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih temelji učinkovitost imatiniba na celotni hematološki in citogenetični odzivnosti in preživetju brez napredovanja bolezni pri KML, na hematološki in citogenetični odzivnosti pri Ph+ ALL in MDS/MPD, na hematološki odzivnosti pri HES/CEL ter na objektivni odzivnosti odraslih bolnikov z neresektibilnimi in/ali metastatskimi GIST in DFSP ter na preživetju brez ponovitve bolezni pri adjuvantnem zdravljenju GIST. Izkušenj z uporabo zdravila Meaxin pri bolnikih z MDS/MPD v povezavi s preureditvijo genov za PDGFR je malo (glejte poglavje 5.1). Razen za novo diagnosticirano KML v kronični fazi ni kontroliranih preskušanj, ki bi pokazala klinično koristnost ali izboljšanje preživetja pri teh boleznih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje mora začeti zdravnik, izkušen v zdravljenju bolnikov s hematološkimi malignimi boleznimi oziroma z malignimi sarkomi.

Za odmerke 400 mg in več (glejte spodaj navedeno priporočeno odmerjanje) so na voljo tablete (nedeljive) po 400 mg.

Za odmerke, drugačne kot 400 mg oziroma 800 mg (glejte spodaj navedeno priporočeno odmerjanje), so na voljo deljive tablete po 100 mg.

Predpisani odmerek mora bolnik vzeti peroralno z obrokom in velikim kozarcem vode, da se čim bolj zmanjša tveganje draženja prebavil. Odmerke po 400 mg ali 600 mg je treba jemati enkrat na dan, medtem ko je treba dnevni odmerek 800 mg vzeti kot 400 mg dvakrat na dan, zjutraj in zvečer.

Bolnikom, ki ne morejo pogoltniti filmsko obloženih tablet, lahko tablete raztopimo v kozarcu navadne vode ali jabolčnega soka. Predpisano število tablet je treba dati v primerno količino napitka (približno 50 ml za tableto po 100 mg in 200 ml za tableto po 400 mg) in premešati z žlico. Suspenzijo je treba zaužiti takoj, ko tableta (tablete) popolnoma razpade (razpadejo).

Odmerjanje pri KML pri odraslih bolnikih

Priporočeno odmerjanje zdravila Meaxin za odrasle bolnike v kronični fazi KML je 400 mg/dan. Kronična faza KML je opredeljena z naslednjimi kriteriji: blasti < 15 % v krvi in kostnem mozgu, bazofilci v periferni krvi < 20 %, trombociti > 100 x 10⁹/l.

Priporočeno odmerjanje zdravila Meaxin za odrasle bolnike v pospešeni fazi je 600 mg/dan. Pospešeno fazo opredeljuje eno ali več sledečih meril: blasti v krvi ali kostnem mozgu ≥ 15 %, vendar < 30 %, blasti in promielociti skupaj ≥ 30 % v krvi ali kostnem mozgu (pogoj: blasti < 30 %), bazofilci v periferni krvi ≥ 20 %, trombociti < 100 x 10⁹/l ne glede na zdravljenje.

Priporočeni odmerek zdravila Meaxin za odrasle bolnike v blastni krizi je 600 mg/dan. Blastno krizo opredeljuje ≥ 30 % blastov v krvi ali kostnem mozgu ali ekstramedularna bolezen, ki ni hepatosplenomegalija.

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 2 of 37
----------------------	------------	--------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Trajanje zdravljenja: V kliničnih preskušanjih so zdravljenje z imatinibom nadaljevali, dokler ni začela bolezen napredovati. Učinek prekinitve zdravljenja po doseženem popolnem citogenetičnem odzivu ni raziskan.

Povečanje odmerka s 400 mg na 600 mg ali 800 mg pri bolnikih s kronično fazo bolezni ali s 600 mg na največ 800 mg (odmerjanih po 400 mg dvakrat na dan) pri bolnikih v pospešeni fazi ali 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 mesecih zdravljenja; odsotnost citogenetičnega odziva po 12 mesecih zdravljenja; ali izguba že prej doseženega hematološkega in/ali citogenetičnega odziva. Po povečanju odmerka je treba bolnike natančno spremljati, ker pri večjih odmerkih obstaja možnost povečane pogostnosti neželenih učinkov.

Odmerjanje pri KML pri otrocih

Odmerjanje za otroke mora temeljiti na telesni površini (mg/m^2). Za otroke in mladostnike s kronično fazo KML oziroma z napredovalimi fazami KML je priporočeni odmerek $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ na dan (ne sme preseči celotnega odmerka 800 mg). Zdravljenje lahko poteka v obliki enega samega dnevnega odmerka ali pa dnevni odmerek razdelimo na dva – enega zjutraj in enega zvečer. Priporočila za odmerjanje trenutno temeljijo na majhnem številu pediatričnih bolnikov (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Z zdravljenjem otrok, mlajših od 2 let, ni nobenih izkušenj.

Povečanje odmerka s $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ dnevno na $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ (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 citogenetičnega odziva po 12 mesecih zdravljenja; ali izguba že prej doseženega hematološkega ali citogenetičnega odziva ali obojega. 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 zdravila Meaxin pri odraslih bolnikih s Ph+ ALL je 600 mg/dan. V vseh fazah naj zdravljenje nadzira hematolog, strokovnjak za vodenje te bolezni.

Razpored zdravljenja: Na osnovi obstoječih podatkov se je imatinib izkazal kot učinkovito in varno zdravilo, če je bil pri odraslih bolnikih z novo diagnosticirano Ph+ALL uporabljen v odmerku 600 mg/dan v kombinaciji s kemoterapijo v začetni fazi, konsolidacijski in vzdrževalni fazi kemoterapije (glejte poglavje 5.1). Trajanje zdravljenja z zdravilom Meaxin je lahko različno 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 zdravilo Meaxin kot monoterapija v odmerku 600 mg/dan varno in učinkovito ter ga lahko prejemajo dokler ne pride do napredovanja bolezni.

Odmerjanje pri Ph+ ALL pri otrocih

Odmerjanje za otroke mora temeljiti na telesni površini (mg/m^2). Za otroke s Ph+ ALL je priporočeni odmerek $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ na dan (ne sme preseči celotnega odmerka 600 mg).

Odmerjanje pri MDS/MPD

Priporočeni odmerek zdravila Meaxin pri odraslih bolnikih z MDS/MPD je 400 mg/dan.

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 3 of 37
----------------------	------------	--------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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/CEL

Priporočeni odmerek zdravila Meaxin pri odraslih bolnikih s HES/CEL 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 GIST

Priporočeni odmerek zdravila Meaxin pri odraslih bolnikih z neresektibilnimi in/ali metastatskimi malignimi GIST je 400 mg/dan.

O učinku povečanja odmerka s 400 mg na 600 mg ali na 800 mg pri bolnikih, pri katerih bolezen pri manjšem odmerku napreduje, obstaja malo podatkov (glejte poglavje 5.1).

Trajanje zdravljenja: V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z GIST so zdravljenje z zdravilom imatinib nadaljevali, dokler ni začela bolezen napredovati. V času analize je bilo mediano trajanje zdravljenja 7 mesecev (7 dni do 13 mesecev). Učinek prekinitve zdravljenja po doseženem odzivu ni raziskan.

Za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov po resekciji GIST je priporočeni odmerek zdravila Meaxin 400 mg na dan. Ustrezno trajanje zdravljenja še ni ugotovljeno. V klinični študiji za navedeno indikacijo je zdravljenje trajalo 36 mesecev (glejte poglavje 5.1).

Odmerjanje pri DFSP

Priporočeni odmerek zdravila Meaxin pri odraslih bolnikih s DFSP je 800 mg/dan.

Prilagoditev odmerjanja zaradi neželenih učinkov

Nehematološke neželene reakcije

Če med uporabo imatiniba nastopi huda nehematološka neželena reakcija, je treba zdravljenje prekiniti, dokler reakcija ne izzveni. Nato se lahko zdravljenje spet začne po ustrezni shemi, odvisni od začetne resnosti reakcije.

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

Hematološke neželene reakcije

Pri hudi nevtropeniji in trombocitopeniji je priporočljivo zmanjšanje odmerka ali prekinitve zdravljenja, kot kaže spodnja preglednica.

Prilagajanje odmerkov zaradi nevtropenije in trombocitopenije:

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 4 of 37
----------------------	------------	--------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

HES/CEL (začetni odmerek 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l in/ali koncentracija trombocitov < 50 x 10 ⁹ /l	1. Prekinite zdravljenje z imatinibom, dokler ni ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l in koncentracija trombocitov ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Spet začnite zdravljenje z imatinibom s prejšnjim odmerkom (t.j. tistim pred nastopom hudega neželenega učinka).
kronična faza KML, MDS/MPD in GIST (začetni odmerek 400 mg) HES/CEL (pri odmerku 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l in/ali koncentracija trombocitov < 50 x 10 ⁹ /l	1. Prekinite zdravljenje z imatinibom, dokler ni ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l in koncentracija trombocitov ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Spet začnite zdravljenje z imatinibom s prejšnjim odmerkom (t.j. tistim pred nastopom hudega neželenega učinka). 3. Če se pojavi ANC < 1,0 x 10⁹/l in/ali koncentracija trombocitov < 50 x 10⁹/l ponovite točko 1 in spet začnite zdravljenje z imatinibom z zmanjšanim odmerkom 300 mg.
kronična faza KML pri pediatričnih bolnikih (ob odmerku 340 mg/m ²)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l in/ali koncentracija trombocitov < 50 x 10 ⁹ /l	1. Prekinite zdravljenje z imatinibom, dokler ni ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l in koncentracija trombocitov ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Spet začnite zdravljenje z imatinibom s prejšnjim odmerkom (t.j. tistim pred nastopom hudega neželenega učinka). 3. Če se pojavi ANC < 1,0 x 10⁹/l in/ali koncentracija trombocitov < 50 x 10⁹/l ponovite točko 1 in spet začnite zdravljenje z imatinibom z zmanjšanim odmerkom 260 mg/m².
pospešena faza KML in blastna kriza KML in Ph+ ALL (začetni odmerek 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l in/ali koncentracija trombocitov < 10 x 10 ⁹ /l	1. Preverite, ali je citopenija povezana z levkemijo (aspirat ali biopsija kostnega mozga). 2. Če citopenija ni povezana z levkemijo, zmanjšajte odmerek imatiniba na 400 mg. 3. Če citopenija traja 2 tedna, odmerek nadalje zmanjšajte na 300 mg. 4. Če citopenija vztraja 4 tedne in še vedno ni povezana z levkemijo, prekinite zdravljenje z imatinibom, dokler ni ANC ≥ 1 x 10⁹/l in koncentracija trombocitov ≥ 20 x 10⁹/l, nato spet začnite zdravljenje z odmerkom 300 mg.
pospešena faza KML in blastna kriza pri pediatričnih bolnikih (začetni odmerek 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l in/ali koncentracija trombocitov < 10 x 10 ⁹ /l	1. Preverite, ali je citopenija povezana z levkemijo (aspirat ali biopsija kostnega mozga). 2. Če citopenija ni povezana z levkemijo, zmanjšajte odmerek imatiniba na 260 mg/m². 3. Če citopenija traja 2 tedna, odmerek zmanjšajte na 200 mg/m². 4. Če citopenija vztraja 4 tedne in še vedno ni povezana z levkemijo, prekinite zdravljenje z imatinibom, dokler ni ANC ≥ 1 x 10⁹/l in koncentracija trombocitov ≥ 20 x 10⁹/l, nato

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		spet začnite zdravljenje z odmerkom 200 mg/m ² .
DFSP (ob odmerku 800 mg)	^a ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l in/ali koncentracija trombocitov < 50 x 10 ⁹ /l	1. Prekinite zdravljenje z imatinibom, dokler ni ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l in koncentracija trombocitov ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Spet začnite zdravljenje z imatinibom z odmerkom 600mg. 3. Če se pojavi ANC < 1,0 x 10⁹ /l in/ali koncentracija trombocitov < 50 x 10⁹/l, ponovite točko 1 in spet začnite zdravljenje z imatinibom z zmanjšanim odmerkom 400 mg.
ANC = absolutno število nevtrofilcev (absolute neutrophil count)		
^a do katere pride po najmanj 1 mesecu zdravljenja		

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

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 z MDS/MPD, DFSP, GIST in s HES/CEL je zelo malo.

Varnost in učinkovitost uporabe imatiniba pri otrocih in mladostnikih, ki imajo MDS/MPD, DFSP, GIST ali HES/CEL 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 dati.

Okvarjeno delovanje jeter

Imatinib se presnavlja predvsem v jetrih. Bolniki z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter naj prejmejo 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 okvarjenega delovanja jeter:

Okvarjeno delovanje jeter	Testi delovanja jeter
blago	celotni bilirubin: = 1,5 IULN AST: > ULN (lahko je normalna ali < IULN, če je celotni bilirubin > IULN)
zmerno	celotni bilirubin: > 1,5–3,0 IULN AST: kakršnakoli
hudo	celotni bilirubin: > 3–10 IULN AST: kakršnakoli

IULN = zgornja meja normalnih vrednosti, specifična za ustanovo

AST = aspartat-aminotransferaza

Okvarjeno delovanje ledvic

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic ali bolniki na dializi naj za začetni odmerek prejmejo najmanjši priporočeni odmerek 400 mg na dan. Vendar pri teh bolnikih priporočamo previdnost. Odmerek je mogoče zmanjšati, če ga bolnik ne prenaša dobro. Če bolnik odmerek dobro prenaša, ga je mogoče v primeru nezadostnega učinka povečati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 6 of 37
----------------------	------------	--------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Starejši

Farmakokinetike imatiniba pri starejših niso posebej proučili. Pri odraslih bolnikih v kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo več kot 20 % bolnikov starih 65 let ali več, ni bilo pomembnih farmakokinetičnih razlik, povezanih s starostjo. Pri starejših niso potrebna posebna priporočila glede odmerjanja.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ob sočasni uporabi imatiniba z drugimi zdravili obstaja možnost njihovega medsebojnega delovanja. Previdnost je potrebna pri uporabi zdravila Meaxin z zaviralci proteaze, azolnimi antimikotiki, določenimi makrolidi (glejte poglavje 4.5), s substrati CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom (na primer s ciklosporinom, pimozidom, takrolimusom, sirolimusom, ergotaminom, diergotaminom, fentanilom, alfentanilom, terfenadinom, bortezomibom, docetakselom, kinidinom) ali z varfarinom in drugimi derivati kumarina (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba imatiniba in zdravil, ki inducirajo CYP3A4 (na primer deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital ali *Hypericum perforatum*, znan tudi kot šentjanževka), lahko pomembno zmanjša izpostavljenost imatinibu, kar potencialno 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

Presnova imatiniba poteka predvsem v jetrih in le 13 % se ga izloča skozi ledvice. Pri bolnikih z disfunkcijo jeter (blago, zmerno ali hudo) 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 GIST metastaze v jetrih, ki lahko povzročijo okvaro jeter.

Pri uporabi imatiniba so opažali primere poškodbe jeter, vključno z odpovedjo in nekrozo jeter. Pri uporabi imatiniba v kombinaciji z visokoodmernimi kemoterapevtskimi shemami so ugotavljali zvečanje obsega resnih neželenih učinkov na jetrih. Kadar se imatinib uporablja v kombinaciji s kemoterapevtskimi shemami, pri katerih je znana povezava z motnjami v delovanju jeter, je treba skrbno spremljati delovanje jeter (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Retenca tekočine

Pri približno 2,5 % bolnikov z na novo diagnosticirano KML, ki so jemali imatinib, so poročali o pojavih hude retenke tekočine (plevralni izliv, edemi, pljučni edem, ascites, površinski edem). Zato je zelo priporočljivo bolnike redno tehtati. Nepričakovano hitro naraščanje telesne mase je treba skrbno raziskati in izvajati ustrezne podpirne in terapevtske ukrepe, če je potrebno. V kliničnih preskušanjih so bili ti učinki pogostejši pri starejših in pri bolnikih z anamnezo bolezni srca. Zato je pri bolnikih z motnjami delovanja srca potrebna previdnost.

Srčni bolniki

Srčne bolnike, bolnike z dejavniki tveganja za odpoved srca ali bolnike z anamnezo ledvične odpovedi

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 7 of 37
----------------------	------------	--------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

je treba skrbno opazovati. Bolnika z znaki ali simptomi, ki kažejo na odpoved srca ali 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. Stanje je opisano kot reverzibilno ob uporabi steroidov s sistemskim delovanjem, podpori krvnemu obtoku in začasni odtegnitvi imatiniba. Ker so občasno poročali o s srcem povezanih neželenih dogodkih z imatinibom, je treba pri populaciji bolnikov s HES/CEL pred uvedbo zdravljenja pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem.

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

Gastrointestinalne krvavitve

V študiji pri bolnikih z neresektibilnimi 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 koagulacije), ki bi pri bolnikih z GIST povečali tveganje katere od teh dveh vrst krvavitev. Ker sta povečana vaskularnost in nagnjenje h krvavitvam del narave in kliničnega poteka GIST, je treba pri vseh bolnikih uporabiti standardne prakse in postopke za spremljanje in zdravljenje krvavitev.

Poleg tega so v okviru izkušenj v obdobju trženja zdravila pri bolnikih s KML, ALL in drugimi boleznimi poročali o žilnih ektazijah antruma želodca (GAVE - *gastric antral vascular ectasia*), redkem vzroku gastrointestinalne krvavitve (glejte poglavje 4.8). Če je treba, velja razmisliti o prekinitvi zdravljenja z imatinibom.

Sindrom tumorske lize

Zaradi možnosti, da pride do sindroma tumorske lize, je pred začetkom zdravljenja z imatinibom priporočeno odpraviti klinično pomembno dehidriranost in visoko 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 tirozin-kinaze BCR-ABL1. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali do fulminantnega hepatitisa, zaradi česar je bila potrebna presaditev jeter ali pa je nastopila smrt.

Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Meaxin testirati na okužbo z virusom hepatitisa B. Pri bolnikih s pozitivno serologijo za hepatitis B (vključno z bolniki z aktivno boleznijo) in bolnikih, pri katerih je test na okužbo z virusom hepatitisa B med zdravljenjem pozitiven, se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s strokovnjaki za obolenja jeter in zdravljenje hepatitisa B. Pri prenašalcih virusa hepatitisa B, ki jih je treba zdraviti z zdravilom Meaxin, pa je treba med zdravljenjem in nekaj mesecev po njem spremljati znake in simptome aktivne okužbe z virusom hepatitisa B (glejte poglavje 4.8).

Fototoksičnost

Zdravljenje z imatinibom je lahko povezano s pojavom fototoksičnosti, zato se je treba izogibati izpostavljenosti direktni sončni svetlobi oziroma jo čimbolj omejiti. Bolnikom je treba naročiti, naj se

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 8 of 37
----------------------	------------	--------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

poslužujejo ukrepov, kot so zaščita z oblačili in uporaba zaščitne kreme z visokim zaščitnim faktorjem (SPF – sun protection factor).

Trombotična mikroangiopatija

Zaviralce tirozin kinaze BCR-ABL povezujejo z razvojem trombotične mikroangiopatije, o posameznih primerih so poročali tudi pri uporabi zdravila Meaxin (glejte poglavje 4.8). Če se pri bolniku, ki prejema zdravilo Meaxin, pojavijo laboratorijski ali klinični znaki trombotične mikroangiopatije, je treba zdravljenje prekiniti in izvesti temeljito oceno pojava trombotične mikroangiopatije, vključno z aktivnostjo ADAMTS13 in določanjem protiteles proti ADAMTS13. V primeru, da je koncentracija protiteles proti ADAMTS13 zvišana, aktivnost ADAMTS13 pa nizka, se zdravljenje z zdravilom Meaxin ne sme nadaljevati.

Laboratorijske preiskave

Med zdravljenjem z imatinibom je treba redno opravljati kompletne hemograme. Zdravljenje bolnikov s KML z imatinibom je povezano z nevtropenijo ali s trombocitopenijo. Vendar je pojavljanje teh citopenij verjetno v zvezi s stadijem bolezni, ki jo zdravimo. Pogostejše so pri bolnikih s pospešeno fazo KML ali blastno krizo kot pri bolnikih s kronično fazo KML. Zdravljenje z imatinibom lahko prekinemo ali odmerek zmanjšamo, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Delovanje jeter (aminotransferaze, bilirubin, alkalna fosfataza) je treba pri bolnikih, ki dobivajo imatinib, redno spremljati.

Kaže, da je pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic izpostavljenost imatinibu v plazmi višja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, verjetno zato, ker je pri teh bolnikih zvišana vrednost kislega glikoproteina alfa (AGP – alpha-acid glycoprotein) v plazmi, proteina, ki veže imatinib. Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic naj prejmejo najmanjši priporočeni začetni odmerek. Pri zdravljenju bolnikov s hudo okvarjenim delovanjem ledvic je potrebna previdnost. Odmerek je mogoče znižati, če ga bolnik ne prenaša dobro (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Dolgotrajno zdravljenje z imatinibom je lahko povezano s klinično pomembnim zmanjšanjem ledvične funkcije. Delovanje ledvic je zato treba oceniti pred začetkom zdravljenja z imatinibom in ga nato skrbno spremljati tekom zdravljenja, še posebno pozorno je treba spremljati bolnike z dejavniki tveganja za poslabšanje ledvične funkcije. Če je ugotovljeno poslabšanje ledvične funkcije, je treba uvesti ustrezne ukrepe in predpisati zdravljenje v skladu s standardnimi smernicami zdravljenja.

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih pred puberteto, ki so prejeli imatinib, so poročali o posameznih primerih zaostajanja v rasti. V opazovalni študiji pri pediatrični populaciji s kronično mieloidno levkemijo so po 12 in 24 mesecih zdravljenja poročali o statistično značilnem zmanjšanju (klinična pomembnost tega zmanjšanja ni znana) v vrednostih standardnega odklona mediane telesne višine pri dveh manjših podskupinah, ne glede na spolno dozorelost in spol. Podobne rezultate so opazili v opazovalni študiji pri pediatrični populaciji z akutno limfoblastno levkemijo. Pri otrocih, ki prejema imatinib, je priporočeno natančno spremljanje njihove rasti (glejte poglavje 4.8).

Laktoza

Zdravilo Meaxin vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinkovine, ki lahko zvišajo plazemske koncentracije imatiniba:

Učinkovine, ki zavirajo aktivnost izoenzima CYP3A4 citokroma P450 (na primer zaviralci proteaze, kot so indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azolni

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 9 of 37
----------------------	------------	--------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

antimikotiki vključno s ketokonazolom, itrokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom; določenimi makrolidi kot so eritromicin, klaritromicin in telitromicin), bi lahko zmanjšale presnovo in povečale koncentracijo 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 uporabljen z enim samim odmerkom ketokonazola (zaviralec CYP3A4). Pri uporabi imatiniba z zaviralci skupine CYP3A4 je potrebna previdnost.

Učinkovine, ki lahko znižajo plazemske koncentracije imatiniba:

Učinkovine, ki inducirajo aktivnost CYP3A4 (na primer deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenitoin, primidon ali *Hypericum perforatum*, znan tudi pod imenom šentjanževka), lahko znatno zmanjšajo izpostavljenost imatinibu in s tem potencialno povečajo tveganje za neuspešnost zdravljenja. Predzdravljenje z večkratnimi odmerki rifampicina 600 mg, ki jim je sledil en 400-miligramski odmerek imatiniba, je povzročilo zmanjšanje C_{max} oziroma $AUC_{(0-\infty)}$ za vsaj 54 % oziroma 74 % zadevnih vrednosti brez zdravljenja z rifampicinom. Podobne rezultate so opazili pri bolnikih z malignim gliomom, ki so jih zdravili z imatinibom, sočasno pa so jemali tudi antiepileptična zdravila, ki inducirajo encime. Taka zdravila so karbamazepin, okskarbazepin in fenitoin. Pri teh bolnikih se je AUC imatiniba v plazmi zmanjšal za 73 % v primerjavi z bolniki, ki niso jemali antiepileptičnih zdravil, ki inducirajo encime. Sočasni uporabi rifampicina ali drugih močnih induktorjev CYP3A4 in imatiniba se je treba izogibati.

Učinkovine, katerih plazemske koncentracije lahko imatinib spremeni

Imatinib povečuje povprečno C_{max} in AUC simvastatina (substrat CYP3A4) 2-krat oziroma 3,5-krat, kar kaže na to, da zavira CYP3A4. Zato je pri uporabi imatiniba skupaj s substrati CYP3A4 z ozko terapevtsko širino (na primer s ciklosporinom, pimozidom, takrolimusom, sirolimusom, ergotaminom, diergotaminom, fentanilom, alfentanilom, terfenadinom, borteomibom, docetakselom in kinidinom) priporočljiva previdnost. Imatinib lahko zviša plazemske koncentracije drugih zdravil, ki jih presnavlja CYP3A4 (na primer triazolo-benzodiazepinov, dihidropiridinskih blokatorjev kalcijevih kanalčkov, nekaterih zaviralcev reduktaze HMG-CoA, tj. statinov, itn.).

Zaradi znanega povečanega tveganja za krvavitve v povezavi z uporabo imatiniba (na primer hemoragija), naj bolniki, pri katerih je potrebna antikoagulantna terapija, dobivajo nizkomolekularni ali standardni heparin namesto kumarinskih derivatov, kot je varfarin.

In vitro imatinib zavira aktivnost izoenzima CYP2D6 citokroma P450 pri koncentracijah, ki so podobne tistim, ki vplivajo na aktivnost CYP3A4. Imatinib je v odmerku 400 mg dvakrat dnevno zaviral presnovo metoprolola s CYP2D6, tako da sta se C_{max} in AUC metoprolola povečala za približno 23 % (90 % IZ [1,16–1,30]). Kaže, da pri sočasni uporabi imatiniba s substrati CYP2D6 prilagajanje odmerkov ni potrebno, 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 spremljanju.

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

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

Pri bolnikih, ki so po tiroidektomiji prejeli levotiroksin, je lahko ob sočasni uporabi imatiniba izpostavljenost levotiroksinu v plazmi zmanjšana (glejte poglavje 4.4). Zato je potrebna previdnost. Vendar pa trenutno mehanizem opažene interakcije ni znan.

Kljub temu da klinične izkušnje s sočasno uporabo imatiniba in kemoterapije pri bolnikih s Ph+ ALL obstajajo (glejte poglavje 5.1), pa interakcije med imatinibom in posameznimi kemoterapevtskimi

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 10 of 37
----------------------	------------	---------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

shemami niso dobro opredeljene. Lahko pride do večje izraženosti neželenih učinkov imatiniba, kot so toksičnost za jetra, mielosupresija ali drugi. Poročali so, da bi bila lahko sočasna uporaba L-asparaginaze povezana z bolj izraženo toksičnostjo za jetra (glejte poglavje 4.8). Zato je pri uporabi imatiniba v kombinaciji potrebna posebna previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem in še najmanj 15 dni po koncu zdravljenja z zdravilom imatinib uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi imatiniba pri nosečnicah je malo. V obdobju trženja zdravila so poročali o spontanah splavih in prirojenih nepravilnostih pri dojenčkih mater, ki so med nosečnostjo prejemale imatinib. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3), možno tveganje za plod pa ni znano. Imatiniba ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če je nujno potrebno. Če se uporablja med nosečnostjo, je treba bolnico poučiti o možnih nevarnostih za plod.

Dojenje

Podatkov o prehajanju imatiniba v materino mleko pri človeku ni veliko. Študije pri dveh doječih materah so pokazale, da se tako imatinib kot njegov aktivni presnovek pri človeku lahko izločata v materino mleko. Pri proučevanju prehajanja pri eni doječi materi so za imatinib določili razmerje med koncentracijama v mleku in plazmi 0,5, za njegov presnovek pa 0,9, kar kaže, da se presnovek v večji meri izloča v materinem mleku kot imatinib. Pri seštevku koncentracij imatiniba in njegovega presnovka je pri največji zaužiti količini materinega mleka na dan mogoče pričakovati nizko skupno izpostavljenost dojenčka zdravilu in presnovku (~10 % terapevtskega odmerka). Ker pa učinki izpostavljenosti dojenčka nizkim odmerkom imatiniba niso znani, ženske ne smejo dojeti med zdravljenjem in še najmanj 15 dni po koncu zdravljenja z zdravilom imatinib.

Plodnost

Predklinične študije niso pokazale vpliva na plodnost pri podganjih samcih in samicah, je pa bil opažen vpliv na nekatere parametre reprodukcije (glejte poglavje 5.3). Pri ljudeh niso opravili študij z bolniki, ki prejemajo imatinib, da bi preučili vpliv zdravila na plodnost in na gametogenezo. Bolniki, ki jih skrbi glede njihove plodnosti v času zdravljenja z imatinibom, naj se posvetujejo s svojim zdravnikom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolnikom je treba razložiti, da lahko med zdravljenjem z imatinibom doživijo neželene učinke, na primer omotico, meglen vid ali zaspanost. Zato je treba bolnikom, ki vozijo avto ali uporabljajo stroje, priporočiti previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Bolniki z napredovalimi stadiji malignih bolezni imajo lahko številna sočasna medicinska stanja, ki lahko zakrijejo in ovirajo oceno vzročnosti neželenih reakcij zaradi različnih simptomov, povezanih z osnovno boleznijo, njenim napredovanjem in s sočasnim dajanjem številnih zdravil.

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih s KML so prekinitev dajanja zdravila zaradi neželenih reakcij, povezanih z zdravilom, zabeležili pri 2,4 % na novo diagnosticiranih bolnikov, 4 % bolnikov v pozni kronični fazi po neuspelem zdravljenju z interferonom, 4 % bolnikov v pospešeni fazi po neuspelem zdravljenju z interferonom in 5 % bolnikov v blastni krizi po neuspelem zdravljenju z interferonom.

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 11 of 37
----------------------	------------	---------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri GIST so preizkušano zdravilo ukinili zaradi neželenih reakcij, povezanih z zdravilom, pri 4 % bolnikov.

Neželene reakcije so bile podobne pri vseh indikacijah, z dvema izjemama. Pri bolnikih s KML je bila izrazitejša mielosupresija kot pri bolnikih z GIST, kar je verjetno posledica osnovne bolezni. V študiji pri bolnikih z neresektabilnimi in/ali metastatskimi GIST je imelo 7 (5 %) bolnikov gastrointestinalne krvavitve CTC stopnje 3/4 (3 bolniki), intratumorske krvavitve (3 bolniki) ali obe vrsti krvavitev (1 bolnik). Vir gastrointestinalnih krvavitev so bile morda lokacije tumorjev (glejte poglavje 4.4). Gastrointestinalne in tumorske krvavitve so lahko resne in včasih smrtne. Z zdravilom povezane neželene reakcije, o katerih so najpogosteje poročali ($\geq 10\%$), so bile blaga navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, utrujenost, mialgija, mišični krči in izpuščaj. Površinski edemi so bili v vseh študijah pogosti, opisali so jih predvsem kot periorbitalne ali kot edeme spodnjih udov. Vendar so bili ti edemi redko hudi in jih lahko zdravimo z diuretiki, drugimi podpornimi ukrepi ali z zmanjšanjem odmerka imatiniba.

Kadar so imatinib uporabljali v kombinaciji z visokoodmerno kemoterapevtsko shemo pri bolnikih s Ph+ ALL, je prišlo do prehodne toksičnosti za jetra v obliki zvišanja aminotransferaz in hiperbilirubinemije. Baza podatkov do zdaj sporočenih neželenih dogodkov pri otrocih je majhna, vendar se podatki v njej ujemajo z varnostnimi lastnostmi zdravila pri odraslih bolnikih s Ph+ ALL. Čeprav je baza podatkov za otroke s Ph+ ALL zelo majhna, zaenkrat niso odkrili nobenih novih pomislekov 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 "retenca tekočine". Te reakcije lahko navadno zdravimo z začasno ukinitvijo imatiniba, z diuretiki in drugimi ustreznimi podpornimi negovalnimi ukrepi. Vendar so nekatere od teh reakcij lahko resne ali smrtno nevarne. Več bolnikov z blastno krizo je namreč umrlo z zapleteno klinično anamnezo plevralnega izliva, kongestivnega popuščanja srca in ledvične odpovedi. V pediatričnih kliničnih preskušanjih ni bilo 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 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 $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki in njihove pogostnosti.

Preglednica 1 Preglednica neželenih učinkov

Infekcijske in parazitske bolezni	
občasni:	herpes zoster, herpes simpleks, nazofaringitis, pljučnica ¹ , sinuzitis, flegmona, okužba zgornjih dihal, gripa, okužba sečil, gastroenteritis, sepsa
redki:	glivične okužbe
pogostnost neznana:	reaktivacija hepatitisa B*
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
redki:	sindrom tumorske lize
pogostnost neznana:	krvavitev iz tumorja/nekroza tumorja*
Bolezni imunskega sistema	

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<i>pogostnost neznana:</i>	anafilaktični 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, trombotična mikroangiopatija
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>	vrtočlavičica, parestezije, motnje okušanja, hipestezije
<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>pogostnost neznana:</i>	možganski edem*
Očesne bolezni	
<i>pogosti:</i>	edem vek, povečano solzenje, veznična krvavitev, vnetje veznice, suhe oči, zamegljen vid
<i>občasni:</i>	draženje očesa, bolečine v očesu, orbitalni edem, krvavitev v beločnico, krvavitev v mrežnico, vnetje veke, makularni edem
<i>redki:</i>	katarakta, glavkom, edem papile vidnega živca
<i>pogostnost neznana:</i>	krvavitev v steklovino*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
<i>občasni:</i>	vrtočlavičica, zvonjenje v ušesih, izguba sluha
Srčne bolezni	
<i>občasni:</i>	palpitacije, tahikardija, kongestivno popuščanje srca ³ , pljučni edem
<i>redki:</i>	aritmija, atrijska fibrilacija, zastoj srca, miokardni infarkt, angina pectoris, perikardialni izliv
<i>pogostnost neznana:</i>	perikarditis*, tamponada srca*
Žilne bolezni⁴	
<i>pogosti:</i>	navali rdečice, krvavitev
<i>občasni:</i>	hipertenzija, hematoma, subduralni hematoma, hladni distalni deli udov, hipotenzija, Raynaudov fenomen
<i>pogostnost neznana:</i>	tromboza/embolija*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
<i>pogosti:</i>	dispneja, krvavitev iz nosu, kašelj
<i>občasni:</i>	plevralni izliv ⁵ , bolečine v žrelu in grlu, vnetje žrela

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 13 of 37
----------------------	------------	---------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

<i>redki:</i>	plevritična bolečina, pljučna fibroza, pljučna hipertenzija, pljučna krvavitev
<i>pogostnost neznana:</i>	akutna respiratorna odpoved ^{11*} , intersticijska pljučna bolezen*
Bolezni prebavil	
<i>zelo pogosti:</i>	navzea, driska, bruhanje, dispepsija, bolečine v trebuhu ⁶
<i>pogosti:</i>	flatulenca, napihnjen trebuh, gastroezofagealni refluks, obstipacija, suha usta, gastritis
<i>občasni:</i>	stomatitis, razjede ustne sluznice, krvavitev iz prebavil ⁷ , spahovanje, melena, ezofagitis, ascites, želodčna razjeda, hematemeza, vnetje ustnice, disfagija, pankreatitis
<i>redki:</i>	kolitis, ileus, vnetna bolezen črevesa
<i>pogostnost neznana:</i>	ileus/zapora črevesja*, gastrointestinalna perforacija*, divertikulitis*, žilne ektazije antruma želodca (GAVE)*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
<i>pogosti:</i>	zvišani jetrni encimi
<i>občasni:</i>	hiperbilirubinemija, hepatitis, ikterus
<i>redki:</i>	odpoved jeter ⁸ , nekroza jeter
Bolezni kože in podkožja	
<i>zelo pogosti:</i>	periorbitalni edemi, dermatitis/ekcem/izpuščaj
<i>pogosti:</i>	pruritus, edem obraza, suha koža, eritem, alopecija, nočno potenje, fotosenzitivna reakcija
<i>občasni:</i>	gnojen izpuščaj, kontuzije, povečano potenje, urtikarija, ekhimoza, nagnjenost k podplutbam, hipotrihoza, hipopigmentacija kože, eksfoliativni dermatitis, lomljenje nohtov, folikulitis, petehije, psoriaza, purpura, hiperpigmentacija kože, bulozne erupcije, panikulitis ¹²
<i>redki:</i>	akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza (Sweetov sindrom), sprememba barve nohtov, angionevrotični edem, mehurčast izpuščaj, multiformni eritem, levkocitoklastični vaskulitis, Stevens-Johnsonov sindrom, akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), pemfigus*
<i>pogostnost neznana:</i>	sindrom palmoplantarne eritrodisestezijske*, lihenoidna keratoza*, lichen planus*, toksična epidermalna nekroliza*, izpuščaj zaradi zdravila z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug rash with eosinophilia and systemic symptoms)*, psevdoporfirija*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
<i>zelo pogosti:</i>	mišični spazmi in krči, mišično-skeletne bolečine, vključno z mialgijo ⁹ , artralgijske in bolečinami v kosteh ¹⁰
<i>pogosti:</i>	otekanje sklepov
<i>občasni:</i>	okorelost sklepov in mišic, osteonekroza*
<i>redki:</i>	oslabelelost mišic, artritis, rhabdomioliza/miopatija
<i>pogostnost neznana:</i>	zaostajanje v rasti pri otrocih*
Bolezni sečil	
<i>občasni:</i>	bolečina v ledvicah, hematurija, akutna odpoved ledvic, pogostejše odvajanje vode
<i>pogostnost neznana:</i>	kronična ledvična bolezen
Motnje reprodukcije in dojk	
<i>občasni:</i>	ginekomastija, erektilna disfunkcija, menoragija, neredne menstrualne krvavitve, motnje spolnih funkcij, boleče

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	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 edemi, utrujenost
<i>pogosti:</i>	oslabelost, zvišana telesna temperatura, anasarka, mrazenje, okorelost
<i>občasni:</i>	bolečine v prsnem košu, slabo počutje
Preiskave	
<i>zelo pogosti:</i>	zvečanje 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 teh vrstah neželenih učinkov so poročali večinoma v okviru izkušenj v obdobju trženja zdravila z imatinibom. To vključuje tako spontano sporočene primere kot tudi resne neželene učinke iz študij v teku, iz programov razširjene uporabe, študij klinične farmakologije in raziskovalnih študij neodobrenih indikacij. 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.
- O pljučnici so najpogosteje poročali pri bolnikih s transformacijo KML in pri bolnikih z GIST.
 - Glavobol je bil najpogostejši pri bolnikih z GIST.
 - Dogodke v zvezi s srcem, vključno s kongestivnim srčnim popuščanjem, so na podlagi enote bolnik-leto pogosteje opazili pri bolnikih s transformacijo KML kot pri bolnikih s kroničnim potekom KML.
 - Navali rdečice so bili najpogostejši pri bolnikih z GIST, krvavitve (hematomi in 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).
 - O plevralnem izlivu so pogosteje poročali pri bolnikih z GIST in bolnikih s transformacijo KML (KML-AP in KML-BC) kot pri bolnikih s kroničnim potekom KML.
 - Bolečine v trebuhu in krvavitev iz prebavil so najpogosteje opazili pri bolnikih z GIST.
 - Poročali so o nekaj primerih odpovedi jeter in nekroze jeter s smrtnim izidom.
 - V obdobju trženja zdravila so opazili mišično-skeletne bolečine med zdravljenjem z imatinibom ali po prekinitvi zdravljenja.
 - Mišično-skeletne bolečine in z njimi povezane dogodke so pogosteje opazili pri bolnikih s KML kot pri bolnikih z GIST.
 - Poročali so o primerih s smrtnim izidom pri bolnikih z napredovalo boleznijo, s hudimi okužbami, hudo nevtropenijo in z drugimi resnimi spremljajočimi stanji.
 - Vključno z nodoznim eritemom.

Nenormalnosti pri laboratorijskih preiskavah

Hematologija

Pri KML so v vseh študijah redno ugotavljali citopenije, posebno nevtropenijo in trombocitopenijo. Podatki kažejo, da so lahko citopenije pogostejše pri velikih odmerkih ≥ 750 mg (študija prve faze), vendar pa je pojavljanje citopenij nedvomno odvisno tudi od stadija bolezni. Nevtropenija 3. ali 4. stopnje ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) in trombocitopenija (koncentracija trombocitov $< 50 \times 10^9/l$) sta bili štirikrat do šestkrat pogostejši v blastni krizi in pospešeni fazi (nevtropenija 59–64 % in

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 15 of 37
----------------------	------------	---------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

trombocitopenija 44–63 %) kot pri na novo diagnosticiranih bolnikih v kronični fazi KML (nevtropenija 16,7 % in trombocitopenija 8,9 %). V na novo diagnosticirani kronični fazi KML sta bili odkriti nevtropenija 4. stopnje ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) in trombocitopenija 4. stopnje ($< 10 \times 10^9/l$) pri 3,6 % oziroma < 1 % bolnikov. Povprečno trajanje nevtropeničnih oziroma trombocitopeničnih epizod je bilo navadno 2–3 tedne oziroma 3–4 tedne. Ti dogodki se lahko odpravljajo 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 najpogosteje opaženi toksični učinki citopenije 3. ali 4. stopnje, vključno z nevtropenijo, s trombocitopenijo in z anemijo. Te se običajno pojavijo v prvih nekaj mesecih zdravljenja.

V študiji pri bolnikih z neresektabilnimi in/ali metastatskimi GIST so poročali o anemiji 3. in 4. stopnje pri 5,4 % oziroma 0,7 % bolnikov. Anemija je bila lahko vsaj pri nekaterih od teh bolnikov povezana z gastrointestinalnimi ali intratumorskimi krvavitvami. Nevtropenijo 3. in 4. stopnje so odkrili 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 krvničk (WBC) 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 aminotransferaz (< 5 %) ali bilirubina (< 1 %). Navadno so to urejali z zmanjšanjem odmerka ali s prekinitvijo zdravljenja (povprečno trajanje teh epizod je bilo približno en teden). Zaradi jetrnih laboratorijskih nenormalnosti 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) stopnje 3 ali 4 in 4,8 % zvišanj AST (aspartat-aminotransferaza) stopnje 3 ali 4. Zvišanje bilirubina je bilo pod 3 %.

Nekaj je bilo primerov citolitičnega in holestatičnega hepatitisa in odpovedi jeter, nekateri primeri so se končali s smrtjo, vključno z enim bolnikom, ki je jemal velike odmerke paracetamola.

Opis izbranih neželenih učinkov:

Reaktivacija hepatitisa B

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).

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:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj z odmerki, večjimi od terapevtskih, ni veliko. V literaturi in spontano so poročali o

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 16 of 37
----------------------	------------	---------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

posameznih primerih prevelikega odmerjanja imatiniba. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika opazovati in mu nuditi ustrezno podporno zdravljenje. V navedenih primerih je bil izid prevelikega odmerjanja večinoma opisan kot "izboljšanje stanja" ali "okrevanje". V različnih obsegih odmerkov so poročali o naslednjih dogodkih:

Odrasla populacija

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

Odmerki od 1800 do 3200 mg (tudi do 3200 mg na dan 6 dni): oslabeledost, mialgija, zvišana kreatin-kinaza, zvišan bilirubin, bolečine v prebavilih.

Odmerek 6400 mg (enkratni odmerek): V literaturi je opisan en primer pri enem bolniku, pri katerem je prišlo do navzee, bruhanja, bolečin v trebuhu, zvišane telesne temperature, otekanja obraza, znižane koncentracije nevtrofilcev in zvišanja aminotransferaz.

Odmerki od 8 do 10 g (enkratni odmerki): Opisovali so bruhanje in bolečine v prebavilih.

Pediatrična populacija

Pri enem 3 leta starem dečku, ki je bil izpostavljen enkratnemu odmerku 400 mg, je prišlo do bruhanja, driske in anoreksije, pri drugem 3 leta starem dečku, ki je bil izpostavljen enkratnemu odmerku 980 mg, pa je prišlo do znižane koncentracije levkocitov in driske.

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci BCR-ABL tirozin kinaze, oznaka ATC: L01EA01.

Mehanizem delovanja

Imatinib je majhna molekula in je zaviralec protein-tirozin-kinaze, ki močno zavira aktivnost Bcr-Abl tirozin-kinaze pa tudi nekaj receptorskih tirozin-kinaz: pri receptorju Kit, ki je receptor za dejavnik matičnih celic (SCF), ki ga kodira protoonkogen c-Kit, pri receptorjih za diskoidinsko domeno (DDR1 in DDR2), pri receptorju za kolonije stimulirajoči faktor (CSF-1R) in pri receptorjih za rastni faktor iz trombocitov alfa in beta (PDGFR-alfa in PDGFR-beta). Imatinib lahko zavira tudi celične dogodke, ki jih omogoča aktivacija navedenih receptorskih kinaz.

Farmakodinamični učinki

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

In vivo spojina kaže protitumorsko aktivnost, če se uporablja kot edino sredstvo, v živalskih modelih z Bcr-Abl pozitivnimi tumorskimi celicami.

Imatinib je tudi zaviralec receptorskih tirozin-kinaz za rastni faktor iz trombocitov (PDGF-platelet-derived growth factor), PDGF-R in dejavnik matičnih celic (SCF-stem cell factor), c-Kit, in zavira celične dogodke, ki jih posreduje PDGF in SCF. *In vitro* imatinib zavira proliferacijo in inducira apoptozo v gastrointestinalnih stromalnih tumorskih (GIST) celicah, ki izražajo aktivirajočo mutacijo

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 17 of 37
----------------------	------------	---------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

kit. 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/MPD, HES/CEL in DFSP. Imatinib zavira signaliziranje in proliferacijo celic, ki ju povzroča napačno uravnavano delovanje PDGFR in Abl kinaze.

Klinične študije pri kronični mieloični levkemiji

Učinkovitost imatiniba temelji na stopnji celotnega hematološkega in citogenetičnega odziva ter preživetju brez napredovanja bolezni. Razen za na novo diagnosticirano KML v kronični fazi ni kontroliranih kliničnih preskušanj, ki bi dokazovala klinično koristnost, na primer izboljšanje bolezenskih simptomov ali povečano preživetje.

Opravili so tri velike mednarodne odprte nekontrolirane študije druge faze pri bolnikih s KML, s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+), v napredovali, blastni ali pospešeni fazi bolezni, z drugimi Ph+ levkemijami ali s KML v kronični fazi, a po predhodnem neuspešnem zdravljenju z interferonom alfa (IFN). Eno veliko odprto, multicentrično, mednarodno randomizirano študijo tretje faze so opravili pri bolnikih z na novo diagnosticirano Ph+ KML. Poleg tega so zdravili otroke v dveh študijah prve faze in eni študiji druge faze.

V vseh kliničnih študijah je bilo 38–40 % bolnikov starih ≥ 60 let, 10–12 % bolnikov pa je bilo starih ≥ 70 let.

Kronična faza, na novo diagnosticirana

V tej študiji tretje faze so pri odraslih bolnikih primerjali zdravljenje z imatinibom kot edinim zdravilom na eni strani in kombinacijo interferona alfa (IFN) s citarabinom (Ara-C) na drugi strani. Pri bolnikih, pri katerih se je pokazala odsotnost odziva (odsotnost popolnega hematološkega odziva (CHR - complete haematological response) pri 6 mesecih, povečanje WBC, odsotnost pomembnega citogenetičnega odziva (MCyR - major cytogenetic response) pri 24 mesecih), izguba odziva (izguba CHR ali MCyR) ali hudo neprenašanje zdravljenja, je bilo dovoljeno preiti na krak alternativnega zdravljenja. Na kraku z imatinibom so bili bolniki zdravljeni s 400 mg imatiniba na dan. Na kraku z IFN so bili bolniki zdravljeni 10 dni na mesec s tarčnim odmerkom IFN 5 MIU/m²/dan subkutano v kombinaciji s subkutanim Ara-C 2 mg/m²/dan.

Randomiziranih je bilo skupno 1106 bolnikov, 553 na vsak krak. Izhodiščne značilnosti so bile med obema krakoma dobro uravnotežene. Povprečna starost bolnikov je bila 51 let (razpon 18–70 let), 21,9 % bolnikov je bilo starih ≥ 60 let. Moških je bilo 59 %, žensk pa 41 %; 89,9 % je bilo belcev, 4,7 % pa temnopoltih bolnikov. Sedem let po vključitvi zadnjega bolnika je bilo mediano trajanje zdravljenja z zdravili prvega izbora v kraku z imatinibom 82 mesecev, v kraku z IFN pa 8 mesecev. Mediano trajanje zdravljenja z zdravilom imatinib kot zdravilom drugega izbora je bilo 64 mesecev. Povprečni odmerek v skupini vseh bolnikov, ki so prejeli imatinib kot zdravilo prvega izbora, je bil 406 ± 76 mg na dan. V študiji je bil primarni cilj opazovanja glede učinkovitosti preživetje brez napredovanja bolezni. Napredovanje je bilo definirano kot katerikoli od sledečih dogodkov: napredovanje v pospešeno fazo ali blastno krizo, smrt, izguba popolnega hematološkega odziva ali pomembnega citogenetičnega odziva, oziroma pri bolnikih, ki niso dosegli popolnega hematološkega odziva, rast WBC kljub ustreznemu zdravljenju. Pomemben citogenetični odziv, hematološki odziv, molekularni odziv (ovrednotenje minimalne rezidualne bolezni), čas do pospešene faze ali blastne krize in preživetje so poglaviti sekundarni cilji opazovanja. Podatke o odzivnosti kaže preglednica 2.

Preglednica 2 Odziv v študiji na novo diagnosticirane KML (podatki pri 84 mesecih)

(Najboljše odzivnosti)	imatinib n=553	IFN+Ara-C n=553
Hematološki odziv bolniki s popolnim hematološkim odzivom, število (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 18 of 37

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

[95% interval zaupanja]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
Citogenetični odziv		
bolniki s pomembnim odzivom, število (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% interval zaupanja]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
bolniki s popolnim citogenetičnim odzivom, število (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
bolniki z delnim citogenetičnim odzivom, število (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekularni odziv**		
pomemben odziv pri 12 mesecih (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
pomemben odziv pri 24 mesecih (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
pomemben odziv pri 84 mesecih (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, Fischerjev eksaktni test		
** odstotek bolnikov z molekularnim odzivom na osnovi dostopnih razpoložljivih vzorcev		
Kriteriji hematološkega odziva (vsi odzivi morajo biti potrjeni po ≥ 4 tednih):		
WBC < 10 x 10 ⁹ /l, trombociti < 450 x 10 ⁹ /l, mielociti+metamielociti < 5 % v krvi, brez blastov in promielocitov v krvi, bazofilci < 20 %, brez ekstramedularne prizadetosti		
Kriteriji citogenetičnega odziva: popolni (0 % Ph+ metafaz), delni (1–35 %), manjši (36–65 %) ali minimalni (66–95 %). Pomemben odziv (0–35 %) združuje popolni in delni odziv		
Kriteriji pomembnega molekularnega odziva: zmanjšanje količine Bcr-Abl transkriptov v periferni krvi za ≥ 3 logaritme (merjeno s kvantitativno PCR določitvijo reverzne transkriptaze v realnem času) glede na standardizirane izhodiščne vrednosti.		

Stopnje popolnega hematološkega odziva, pomembnega citogenetičnega odziva in popolnega citogenetičnega odziva pri zdravljenju z zdravilom prvega izbora so ocenili po Kaplan-Meierjevi metodi, za katero so izide ne-odzivnosti določili na datum zadnjega pregleda. Na ta način pridobljene ocene kumulativnih stopenj odziva za zdravljenje z imatinibom kot zdravilom prvega izbora so med 12. in 84. mesecem zdravljenja pokazale izboljšanje in sicer: popolni hematološki odziv s 96,4 % na 98,4 % in popolni citogenetični odziv z 69,5 % na 87,2 %.

Po 7 letih spremljanja je bilo v kraku z imatinibom 93 (16,8 %) dogodkov, ki pomenijo napredovanje bolezni: 37 (6,7 %) jih je vključevalo napredovanje v pospešeno fazo/blastno krizo, 31 (5,6 %) izgubo pomembnega citogenetičnega odziva, 15 (2,7 %) izgubo popolnega hematološkega odziva ali zvišanje WBC, 10 (1,8 %) pa je bilo smrti brez povezave s KML. Za razliko od tega je bilo v kraku z IFN+Ara-C 165 (29,8 %) dogodkov, od tega se jih je 130 zgodilo v času zdravljenja z IFN+Ara-C kot zdravilom prvega izbora.

Ocenjeni odstotek bolnikov, ki niso napredovali v pospešeno fazo ali blastno krizo pri 84 mesecih, je bil bistveno večji na kraku z imatinibom v primerjavi s krakom z IFN (92,5 % proti 85,1 %, p < 0,001). Letna stopnja napredovanja v pospešeno fazo ali blastno krizo je upadala s trajanjem zdravljenja in je bila v četrtem in petem letu manj kot 1 % letno. Ocenjeni delež preživelih brez napredovanja bolezni pri 84 mesecih je bil 81,2 % na kraku z imatinibom in 60,6 % na kontrolnem kraku (p < 0,001). Tudi letne stopnje kakršnegakoli napredovanja bolezni so se pri skupini z imatinibom sčasoma zmanjševale.

Skupno je umrlo 71 (12,8 %) bolnikov iz skupine z imatinibom in 85 (15,4 %) iz skupine z IFN+Ara-C. Po 84 mesecih je ocenjeno celotno preživetje v skupini randomizirani na imatinib 86,4 % (83, 90) v primerjavi z 83,3 % (80, 87) v skupini randomizirani na IFN+Ara-C (p=0,073, test log-rank). Na ta opazovani dogodek, vezan na čas do dogodka, je močno vplival velik delež bolnikov, ki so z zdravljenja z IFN+Ara-C prešli na imatinib. Vpliv zdravljenja z imatinibom na preživetje v kronični fazi pri na novo diagnosticirani KML so nadalje preiskovali z retrospektivno analizo zgoraj opisanih podatkov o imatinibu skupaj s prvotnimi podatki druge študije faze III, v kateri so uporabljali IFN+Ara-C s povsem enakim režimom zdravljenja (n=325). V tej retrospektivni analizi se je z vidika

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 19 of 37
----------------------	------------	---------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

celotnega preživetja imatinib izkazal za boljšega od IFN+Ara-C ($p < 0,001$): v 42 mesecih je umrlo 47 (8,5 %) bolnikov z imatinibom in 63 (19,4 %) bolnikov z IFN+Ara-C.

Stopnja citogenetičnega in molekularnega odziva ima nedvomen učinek na dolgoročni izid pri bolnikih, zdravljenih z imatinibom. Za razliko od bolnikov s popolnim oziroma delnim citogenetičnim odzivom pri 12 mesecih, od katerih pri 96 % (za popolni odziv) oziroma 93 % (za delni odziv) ni prišlo do napredovanja bolezni v pospešeno fazo/blastno krizo po 84 mesecih, pa od bolnikov, ki so bili pri 12 mesecih brez pomembnega citogenetičnega odziva, le pri 81 % ni prišlo do napredovanja bolezni v napreduvala fazo KML po 84 mesecih ($p < 0,001$ skupno, $p=0,25$ med popolnim in delnim citogenetičnim odzivom). Pri bolnikih z zmanjšanjem števila transkriptov BcrAbl za vsaj 3 logaritme pri 12 mesecih je bila verjetnost, da bolezen ne napreduje v pospešeno fazo/blastno krizo, po 84 mesecih 99 %. Izsledki so bili podobni, če so odziv in število transkriptov ocenjevali pri 18 mesecih.

V tej študiji so bila dovoljena zvečanja odmerka s 400 mg na dan na 600 mg na dan, nato s 600 mg na dan na 800 mg na dan. Po 42 mesecih spremljanja je bila potrjena izguba (v 4 tednih) citogenetičnega odziva pri 11 bolnikih. Od teh 11 bolnikov so 4 bolnikom zvečali odmerek na 800 mg na dan, od njih sta 2 spet dobila citogenetični odziv (1 delnega in 1 popolnega, le-ta je dosegel tudi molekularni odziv), medtem ko je od 7 bolnikov, pri katerih odmerka niso zvečali, le eden spet dobil popolni citogenetični odziv. Odstotni delež nekaterih neželenih reakcij je bil večji pri tistih 40 bolnikih, pri katerih je bil odmerek zvečan na 800 mg na dan, kot pri populaciji bolnikov pred zvečanjem odmerka ($n=551$). Med pogostejšimi neželenimi reakcijami so bili gastrointestinalne krvavitve, konjunktivitis in zvišanje aminotransferaz ali bilirubina. Pri drugih neželenih reakcijah so poročali o manjši ali enaki pogostosti.

Kronična faza, neuspeh z interferonom

532 odraslih bolnikov so zdravili z začetnim odmerkom 400 mg. Bolniki so bili razdeljeni v tri glavne kategorije: hematološki neuspeh (29 %), citogenetični neuspeh (35 %) ali neprenašanje interferona (36 %). Povprečno trajanje predhodnega zdravljenja z IFN z odmerki $\geq 25 \times 10^6$ i.e./teden je bilo 14 mesecev, bolniki pa so bili vsi v pozni kronični fazi s povprečnim časom 32 mesecev od postavitve diagnoze. Primarna učinkovitostna spremenljivka študije je bila stopnja pomembnega citogenetičnega odziva (popolni plus delni odziv, 0 do 35 % Ph+ metafaz v kostnem mozgu).

V tej študiji je 65 % bolnikov doseglo pomemben citogenetični odziv, ki je bil popoln pri 53 % (potrjen pri 43 %) bolnikov (preglednica 3). Popoln hematološki odziv je bil dosežen pri 95 % bolnikov.

Pospešena faza

Vključili so 235 odraslih bolnikov s pospešeno fazo bolezni. Prvih 77 bolnikov je začelo zdravljenje z odmerkom 400 mg, pozneje je bil protokol dopolnjen, da je omogočil večje odmerjanje in je preostalih 158 bolnikov začelo s 600 mg.

Primarna učinkovitostna spremenljivka je bila stopnja hematološkega odziva, opisanega kot popolni hematološki odziv, kot odsotnost vseh 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. Potrjeni hematološki odziv je bil dosežen pri 71,5 % bolnikov (preglednica 3). Pri tem je pomembno, da je 27,7 % bolnikov doseglo tudi pomemben citogenetični odziv, ki je bil pri 20,4 % bolnikov popoln (potrjen pri 16 %). Za bolnike, zdravljene s 600 mg, je trenutna ocena mediane preživetja brez napredovanja bolezni in preživetja nasploh 22,9 oziroma 42,5 meseca.

Mieloidna blastna kriza

Vključili so 260 bolnikov z mieloidno blastno krizo. 95 bolnikov (37 %) je imelo predhodno kemoterapijo za zdravljenje bodisi pospešene faze bodisi blastne krize ("predhodno zdravljeni bolniki"), medtem ko 165 bolnikov (63 %) ni bilo predhodno zdravljenih ("nezdravljeni bolniki").

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 20 of 37
----------------------	------------	---------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Prvih 37 bolnikov je začelo zdravljenje s 400 mg, protokol je bil pozneje dopolnjen, tako da je omogočal večje odmerjanje, tako da je preostalih 223 bolnikov začelo zdravljenje s 600 mg.

Primarna učinkovitostna spremenljivka je bila stopnja hematološkega odziva, opisanega bodisi kot popolni hematološki odziv, kot odsotnost dokazov levkemije ali kot vrnitev v kronično fazo KML, pri čemer so uporabljali enaka merila kot pri študiji v pospešeni fazi. V tej študiji je 31 % bolnikov doseglo hematološki odziv (36 % pri predhodno nezdravljenih bolnikih in 22 % pri predhodno zdravljenih bolnikih) (preglednica 3). Stopnja odziva je bila tudi večja pri bolnikih, zdravljenih s 600 mg (33 %), kot pri bolnikih, zdravljenih s 400 mg (16 %, $p = 0,0220$). Tekoča ocena povprečnega preživetja predhodno nezdravljenih in zdravljenih bolnikov je bila 7,7 oziroma 4,7 meseca.

Limfoidna blastna kriza

Omejeno število bolnikov so vključili v študije prve faze ($n = 10$). Stopnja hematološkega odziva je bila 70 %, njegovo trajanje pa 2–3 mesece.

Preglednica 3 Odziv pri odraslih bolnikih s KML v kliničnih študijah

	Študija 0110 podatki pri 37 mesecih kronična faza, neuspeh IFN ($n=532$)	Študija 0109 podatki pri 40,5 meseca pospešena faza ($n=235$)	Študija 0102 podatki pri 38 mesecih mieloidna blastna kriza ($n=260$)
% bolnikov (IZ _{95 %})			
hematološki odziv ¹ popolni hematološki odziv (CHR)	95% (92,3–96,3) 95%	71% (65,3–77,2) 42%	31% (25,2–36,8) 8%
nobnih znakov levkemije (NEL)	se smiselno ne uporablja	12%	5%
vrnitev v kronično fazo (RTC)	se smiselno ne uporablja	17%	18%
pomemben citogenetični odziv ² popoln (potrjen ³) [95 % IZ] delen	65% (61,2–69,5) 53% (43%) [38,6–47,2] 12%	28% (22,0–33,9) 20% (16%) [11,3–21,0] 7%	15% (11,2–20,4) 7% (2%) [0,6–4,4] 8%
¹ Kriteriji hematološkega odziva (vsi odzivi morajo biti potrjeni po ≥ 4 tednih): CHR študija 0110 [$WBC < 10 \times 10^9 / l$, trombociti $< 450 \times 10^9 / l$, mielociti+metamielociti $< 5 \%$ v krvi, brez blastov in promielocitov v krvi, bazofilci $< 20 \%$, brez prizadetosti zunaj kostnega mozga] in v študijah 0102 in 0109 [$ANC \geq 1,5 \times 10^9 / l$, trombociti $\geq 100 \times 10^9 / l$, brez blastov v krvi, BM blasti $< 5 \%$ in brez bolezni zunaj kostnega mozga] NEL enaki kriteriji kot za CHR, a $ANC \geq 1 \times 10^9 / l$ in trombociti $\geq 20 \times 10^9 / l$ (samo 0102 in 0109) RTC $< 15 \%$ blastov v BM in PB, $< 30 \%$ blastov+promielocitov v BM in PB, $< 20 \%$ bazofilcev v PB, brez bolezni zunaj kostnega mozga, razen v vranici in jetrih (samo za 0102 in 0109). BM = kostni mozeg, PB = periferna kri ² Kriteriji citogenetičnega odziva: Pomemben odziv združuje tako popolne kot delne odzive: popoln (0 % Ph+ metafaz), delen (1–35 %) ³ Popoln citogenetični odziv, potrjen z drugo citogenetično oceno kostnega mozga, opravljeno vsaj en mesec po prvi študiji kostnega mozga.			

Pediatrična populacija

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 21 of 37
----------------------	------------	---------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V preskušanje stopnjevanja odmerka prve faze so vključili skupaj 26 pediatričnih bolnikov, starih < 18 let, bodisi s kronično fazo KML (n = 11) bodisi s KML v blastni krizi ali Ph+ akutnimi levkemijami (n = 15). To je bila skupina že prej močno zdravljenih bolnikov, saj jih je pred začetkom raziskave 46 % prejelo BMT, 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 kronično fazo KML in razpoložljivimi citogenetičnimi podatki so 4 (44 %) in 3 (33 %) bolniki dosegli popolni oziroma delni citogenetični odziv pri 77-odstotni stopnji MCyR.

V odprto, multicentrično preskušanje faze II z eno skupino so vključili skupno 51 pediatričnih bolnikov z na novo diagnosticirano in nezdavljeno KML v kronični fazi. Bolniki so bili zdravljeni z odmerki imatiniba 340 mg/m²/dan brez prekinitve; toksičnih učinkov, zaradi katerih bi zmanjševali odmerjanje, ni bilo. Zdravljenje z imatinibom povzroči hiter odziv pri na novo diagnosticiranih pediatričnih bolnikih s popolnim hematološkim odzivom 78 % po 8 tednih zdravljenja. Ob veliki stopnji popolnega hematološkega odziva je prišlo tudi do popolnega citogenetičnega odziva (CCyR) v 65 %, kar je primerljivo z zabeleženimi rezultati pri odraslih. Poleg tega so zabeležili tudi delen citogenetični odziv (PCyR) pri 16 % bolnikov ob 81 % s pomembnim citogenetičnim odzivom. Večina bolnikov, ki je dosegla popolni citogenetični odziv, ga je dosegla med 3. in 10. mesecem s povprečnim časom do odziva 5,6 meseca glede na Kaplan-Meierjevo oceno.

Klinične študije pri Ph+ ALL

Novo odkrita Ph+ ALL

V kontrolirani študiji (ADE10) imatiniba v primerjavi z indukcijo s kemoterapijo pri 55 bolnikih z 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 popolni hematološki odziv. Ta klinični učinek je bil povezan z večjim zmanjšanjem količine transkriptov bcr-abl pri bolnikih, zdravljenih z imatinibom, kot pri bolnikih, zdravljenih 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 načrt študije, 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 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 popolni hematološki odziv pri 93 % (147 od 158 za oceno primernih bolnikov) in pomembni citogenetični 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) konstantno presegala 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 ur), 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

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 22 of 37
----------------------	------------	---------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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 2x 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; prednizolon 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; prednizolon 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, izmenjaje 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 kur)
vzdrževanje	VCR 2 mg i.v. mesečno v obdobju 13 mesecev; prednizolon 200 mg peroralno, 5 dni na mesec v obdobju 13 mesecev

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 23 of 37
----------------------	------------	---------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Vse terapevtske sheme vključujejo aplikacijo kortikosteroidov za zaščito centralnega živčnega sistema.

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

Pediatrična populacija

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 imatinibom (340 mg/m²/dan) v kombinaciji z intenzivno kemoterapijo po indukcijskem zdravljenju. Bolnikom v kohortah 1-5 so imatinib odmerjali intermitentno, pri čemer je bilo v vsaki nadaljnji kohorti trajanje zdravljenja daljše, začetek zdravljenja z imatinibom pa zgodnejši, tako da je bila v 1. kohorti intenzivnost zdravljenja z imatinibom najnižja, v 5. kohorti pa najvišja (najdaljše trajanje zdravljenja glede na število dni neprekinjenega enkrat dnevnega odmerjanja imatiniba pri prvem poteku kemoterapije). Pri bolnikih v 5. kohorti (n=50) je neprekinjena vsakodnevna izpostavljenost imatinibu 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 imatiniba (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.

Preglednica 5 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 /odmerek 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

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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.)

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

	metotreksat (20 mg/m ² /teden, peroralno): 8., 15., 22., 29., 36., 43. in 50. dan
vzdrževalno zdravljenje (8-tedenski cikli) 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-merkaptotetan 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 citogenetičnega 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 primernih bolnikov 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/MPD

Za to indikacijo so izkušnje z imatinibom zelo omejene in temeljijo na hematološki in citogenetični odzivnosti. Kontroliranih preskušanj, ki bi dokazovala klinično koristnost ali podaljšanje preživetja, ni. V enem odprtem multicentričnem kliničnem preskušanju faze II (študija B2225) so preskušali imatinib pri različnih populacijah bolnikov z življenjsko ogrožujočimi boleznimi v povezavi z Abl, Kit ali PDGFR protein tirozin kinazami. Ta študija je vključevala 7 bolnikov z MDS/MPD, ki so bili zdravljeni z odmerkom imatiniba 400 mg na dan. Trije bolniki so dosegli popolni hematološki odziv (CHR), en bolnik pa je dosegel delni hematološki odziv (PHR). 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.

Pri bolnikih z mieloproliferativnimi neoplazmami s preureditvijo PDGFR-β, ki so se zdravili z imatinibom, je bila izvedena opazovalna študija (študija L2401) in sicer uvedba registra za dolgoročno zbiranje podatkov o varnosti in učinkovitosti. 23 bolnikov, ki so bili vključeni v register, je prejelo zdravljenje z imatinibom z mediano dnevnega odmerka 264 mg (v razponu od 100 do 400 mg) in z mediano trajanja zdravljenja 7,2 leti (v razponu od 0,1 do 12,7 leta). Glede na opazovalno naravo registra so bile ocene hematoloških podatkov na voljo za 22, ocene citogenetskih podatkov za 9 in ocene molekularnih podatkov za 17 od 23 vključenih bolnikov. Ob konzervativni oceni, da gre pri bolnikih z manjkajočimi podatki za bolnike brez odgovora na zdravljenje, je bil CHR opažen pri 20/23 (87 %) bolnikov, CCyR pri 9/23 (39,1 %) bolnikov in MR pri 11/23 (47,8 %) bolnikov. Če se delež odziva izračuna pri bolnikih z vsaj eno veljavno oceno je delež odziva 20/22 (90,9 %) za CHR, 9/9 (100 %) za CCyR in 11/17 (64,7 %) za MR.

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 26 of 37
----------------------	------------	---------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Poleg tega so v 13 publikacijah poročali o nadaljnjih 24 bolnikih z MDS/MPD. 21 bolnikov je prejelo imatinib v odmerku 400 mg na dan, drugi 3 bolniki pa so prejeli nižje odmerke. Pri enajstih bolnikih so odkrili preureditev gena za PDGFR, 9 izmed 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 citogenetični remisiji (po 32 do 38 mesecih). V isti publikaciji poročajo o podatkih z dolgoročnih kontrolnih pregledov za 12 bolnikov z MDS/MPD 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 citogenetičnih 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), citogenetični odzivi pa 47 mesecev (od 16 do 59). Celotno 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/MPD niso opravili nobenega kontroliranega preskušanja. V 4 publikacijah so objavljeni podatki petih (5) bolnikov z MDS/MPD 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. Pri vseh bolnikih je prišlo do popolnega hematološkega odziva, do citogenetičnega odziva in/ali do kliničnega odziva.

Klinične študije pri HES/CEL

V enem odprtem multicentričnem kliničnem preskušanju faze II (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/CEL prejelo od 100 mg do 1.000 mg imatiniba na dan. Nadaljnjih 162 bolnikov s HES/CEL, 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 štirje 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/CEL niso opravili nobenega kontroliranega preskušanja. V 3 publikacijah so objavljeni podatki treh (3) bolnikov s HES oziroma CEL 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. Pri vseh bolnikih je prišlo do popolnega hematološkega odziva, do popolnega citogenetičnega odziva in/ali do popolnega molekularnega odziva.

Klinične študije pri neresektibilnih in/ali metastatskih GIST

Odrto, randomizirano, nekontrolirano, večnacionalno študijo druge faze so opravili pri bolnikih z neresektibilnimi ali metastatičnimi malignimi gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji (GIST). V študijo so vključili 147 bolnikov, ki so bili razporejeni po metodi naključne izbire, tako da so dobivali bodisi po 400 mg bodisi po 600 mg zdravila na dan peroralno v obdobju do 36 mesecev. Bolniki so

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 27 of 37
----------------------	------------	---------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

bili stari od 18 do 83 let in so imeli patološko diagnozo Kit-pozitivnega malignega GIST, ki je bil neresektabilen in/ali metastatičen. Imunohistokemijo so rutinsko opravljali s protitelesi Kit (A-4502, kunčji poliklonalni antiserum, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) v skladu z analizo z metodo avidin-biotin-peroksidaznega kompleksa po ponovni pridobitvi antigena.

Primarni dokaz učinkovitosti je temeljil na objektivni odzivnosti. Tumorji so morali biti merljivi vsaj na eni bolezenski lokaciji, karakterizacija odzivnosti pa je temeljila na merilih Southwestern Oncology Group (SWOG). Rezultati so prikazani v preglednici 6.

Preglednica 6 Najboljši tumorski odziv v preskušanju STIB2222 (GIST)

	Vsi odmerki (n=147)
	400 mg (n=73)
	600 mg (n=74)
najboljši odziv	n (%)
popoln odziv	1 (0,7)
delni odziv	98 (66,7)
stabilna bolezen	23 (15,6)
napredujoča bolezen	18 (12,2)
ni možno oceniti	5 (3,4)
neznano	2 (1,4)

Med obema skupinama z različnima odmerkoma ni bilo razlik v odzivnosti. Pomembno število bolnikov, ki so imeli v času vmesne analize stabilno bolezen, je doseglo pri daljšem zdravljenju delni odziv (mediano obdobje spremljanja je bilo 31 mesecev). Mediani čas do odziva je bil 13 tednov (95-odstotni interval zaupanja 12–23). Mediani čas do neuspeha zdravljenja pri odzivnih bolnikih je bil 122 tednov (95-odstotni interval zaupanja 106–147), medtem ko je bil pri celotni populaciji študije 84 tednov (95-odstotni interval zaupanja 71–109). Mediano celotno preživetje ni bilo doseženo. Kaplan-Meierjeva ocena za preživetje po 36-mesečnem spremljanju je 68 %.

V dveh kliničnih študijah (študija B2222 in študija med skupinami S0033) so pri bolnikih, pri katerih je pri manjših odmerkih 400 mg ali 600 mg na dan, bolezen napredovala, zvečali odmerek zdravila imatinib na 800 mg na dan. Odmerek so zvečali na 800 mg na dan pri vsega skupaj 103 bolnikih; po zvečanju odmerka je 6 bolnikov doseglo delni odziv, 21 pa stabilizacijo svoje bolezni, kar je pomenilo celotno klinično koristnost 26 %. Razpoložljivi varnostni podatki ne kažejo, da bi zvečanje odmerka na 800 mg na dan pri bolnikih, pri katerih je pri manjših odmerkih 400 mg ali 600 mg na dan bolezen napredovala, vplivalo na varnostni profil zdravila imatinib.

Klinične študije z adjuvantnim zdravljenjem GIST

V okviru adjuvantnega zdravljenja so zdravilo imatinib raziskovali v multicentrični, dvojno slepi, dolgoročni, s placebom kontrolirani študiji faze III (Z9001), ki je vključevala 773 bolnikov. Starost bolnikov je bila od 18 do 91 let. Vključili so bolnike, ki so imeli histološko diagnozo primarnega GIST z imunokemično določenim izražanjem proteina Kit in velikost tumorja ≥ 3 cm v največjem premeru ter makroskopsko popolnoma odstranjen primarni GIST v 14-70 dneh pred vključitvijo v študijo. Po resekciji primarnega GIST so bolnike randomizirali v enega od dveh krakov: z zdravilom imatinib v odmerku 400 mg/dan ali s skladnim placebom za eno leto.

Primarni cilj opazovanja te študije je bilo preživetje brez ponovitve bolezni (RFS), ki je bilo opredeljeno kot čas od dneva randomizacije do dneva ponovitve bolezni ali smrti iz kateregakoli vzroka.

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 28 of 37
----------------------	------------	---------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravilo z imatinibom je statistično značilno podaljšalo preživetje brez ponovitve bolezni, saj je bilo v skupini z zdravilom imatinib 75% bolnikov brez ponovitve bolezni 38 mesecev v primerjavi z 20 meseci v skupini s placebom (95% IZ: [30 – neocenljivo] oziroma [14 – neocenljivo]); (razmerje tveganj = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Po enem letu je bilo preživetje brez ponovitve bolezni statistično značilno boljše v skupini z imatinibom (97,7%) v primerjavi s skupino s placebom (82,3%), ($p < 0,0001$). Tveganje za ponovitev bolezni je bilo torej zmanjšano za približno 89% v primerjavi s placebom (razmerje tveganj = 0,113 [0,049-0,264]).

Tveganje za ponovitev bolezni pri bolnikih po operaciji primarnega GIST so ocenjevali retrospektivno glede na naslednje prognostične dejavnike: velikost tumorja, mitotski indeks in mesto tumorja. Podatki o mitotskem indeksu so bili dostopni za 556 od 713 bolnikov, ki so jih nameravali zdraviti v študiji (populacija ITT). Rezultati analize podskupin bolnikov, razvrščenih glede na klasifikaciji tveganj Ameriškega državnega inštituta za zdravje (*United States National Institutes of Health - NIH*) in Inštituta za patologijo ameriških kopenskih sil (AFIP - *Armed Forces Institute of Pathology*), so prikazani v preglednici 7. V skupinah bolnikov z majhnim oziroma z zelo majhnim tveganjem niso opazili nobene koristi zdravljenja. Prav tako niso opazili, da bi zdravljenje izboljšalo celotno preživetje.

Preglednica 7 Povzetek študije Z9001: analiza preživetja brez ponovitve bolezni po klasifikacijah tveganj NIH in AFIP

klasifikacija tveganj	velikost tveganja	% bolnikov	št. dogodkov/ št. bolnikov	skupno razmerje tveganj (95 % IZ)*	delež bolnikov s preživetjem brez ponovitve bolezni (%)	
					12 mesecev	24 mesecev
			imatinib v primerjavi s placebom		imatinib v primerjavi s placebom	imatinib v primerjavi s placebom
NIH	majhno	29,5	0/86 v pr. z 2/90	NO	100 v pr. z 98,7	100 v pr. s 95,5
	zmerno	25,7	4/75 v pr. s 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 v pr. s 94,8	97,8 v pr. z 89,5
	veliko	44,8	21/140 v pr. z 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 v pr. s 64,0	80,7 v pr. s 46,6
AFIP	zelo majhno	20,7	0/52 v pr. z 2/63	NO	100 v pr. z 98,1	100 v pr. s 93,0
	majhno	25,0	2/70 v pr. z 0/69	NO	100 v pr. s 100	97,8 v pr. s 100
	zmerno	24,6	2/70 v pr. z 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 v pr. z 90,8	97,9 v pr. s 73,3
	veliko	29,7	16/84 v pr. z 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 v pr. s 56,1	79,9 v pr. z 41,5

* celotno obdobje spremljanja; NO – ni mogoče oceniti

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 29 of 37
----------------------	------------	---------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

V drugi multicentrični, odprti študiji faze III (SSG XVIII/AIO) so primerjali 12-mesečno zdravljenje z odmerkom 400 mg zdravila imatinib na dan s 36-mesečnim zdravljenjem pri bolnikih po kirurški resekciji GIST z eno od naslednjih možnosti: premer tumorja > 5 cm in število mitoz > 5/50 v vidnem polju mikroskopa pri veliki povečavi (HPF - *high power fields*) ali premer tumorja > 10 cm in kakršnakoli število mitoz ali kakršnakoli velikost tumorja in število mitoz > 10/50 HPF ali pa razpok (rapturo) tumorja v peritonealno votlino. V sodelovanje v študiji je privolilo skupaj 397 bolnikov, ki so jih randomizirali (199 bolnikov v skupino z 12-mesečnim zdravljenjem, 198 bolnikov pa v skupino s 36-mesečnim zdravljenjem), pri čemer je bila srednja vrednost starosti bolnikov 61 let (v okviru od 22 do 84 let). Srednja vrednost trajanja spremljanja bolnikov je bila 54 mesecev (od datuma randomizacije do predvidenega zaključka zbiranja podatkov), pri čemer je med randomizacijo prvega bolnika in datumom zaključka zbiranja podatkov minilo 83 mesecev.

Primarni cilj opazovanja te študije je bilo preživetje brez ponovitve bolezni (RFS), ki je bilo opredeljeno kot čas od dneva randomizacije do dneva ponovitve bolezni ali smrti iz kateregakoli vzroka.

Šestintrideset (36) mesecev zdravljenja z zdravilom imatinib je statistično značilno bolj podaljšalo preživetje brez ponovitve bolezni v primerjavi z 12 meseci zdravljenja z zdravilom imatinib (z razmerjem tveganj 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (preglednica 8, slika 1).

Poleg tega je šestintrideset (36) mesecev zdravljenja z zdravilom imatinib statistično značilno bolj podaljšalo celotno preživetje v primerjavi z 12-mesečnim zdravljenjem z zdravilom imatinib (razmerje tveganj = 0,45 [0,22, 0,89], $p = 0,0187$) (preglednica 8, slika 2).

Daljšje trajanje zdravljenja (> 36 mesecev) bi lahko podaljšalo čas do nadaljnjih ponovitev bolezni, vendar vpliv tega pojava na celotno preživetje še vedno ni znan.

V skupini z 12-mesečnim zdravljenjem je skupno umrlo 25 bolnikov, v skupini s 36-mesečnim zdravljenjem pa 12.

Rezultati analize ITT, ki obsega celotno študijsko populacijo, kažejo, da je 36-mesečno zdravljenje z imatinibom boljše od 12-mesečnega zdravljenja. Rezultati načrtovane analize podatkov podskupin glede na vrsto mutacije kažejo, da je pri 36-mesečnem zdravljenju bolnikov z mutacijo eksona 11 razmerje tveganj za preživetje brez ponovitve bolezni 0,35 [95-odstotni IZ: 0,22, 0,56]. Za druge podskupine z manj pogostimi mutacijami zaključkov ni mogoče podati, ker je bilo število opazovanih dogodkov premajhno.

Preglednica 8 12-mesečno in 36-mesečno zdravljenje z zdravilom imatinib (študija SSGXVIII/AIO)

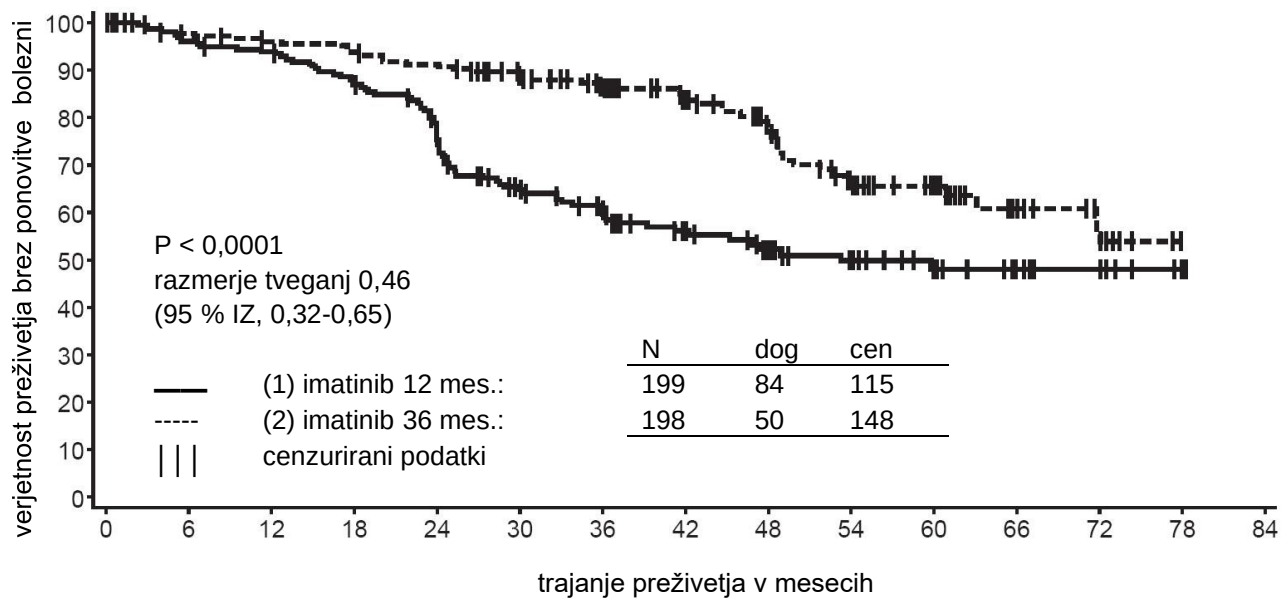
	skupina z 12-mesečnim zdravljenjem	skupina s 36-mesečnim zdravljenjem
preživetje brez ponovitve bolezni	% (IZ)	% (IZ)
12 mesecev	93.7 (89.2-96.4)	95.9 (91.9-97.9)
24 mesecev	75.4 (68.6-81.0)	90.7 (85.6-94.0)

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 30 of 37
----------------------	------------	---------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

36 mesecev	60.1 (52.5-66.9)	86.6 (80.8-90.8)
48 mesecev	52.3 (44.0-59.8)	78.3 (70.8-84.1)
60 mesecev	47.9 (39.0-56.3)	65.6 (56.1-73.4)
preživetje		
36 mesecev	94.0 (89.5-96.7)	96.3 (92.4-98.2)
48 mesecev	87.9 (81.1-92.3)	95.6 (91.2-97.8)
60 mesecev	81.7 (73.0-87.8)	92.0 (85.3-95.7)

Slika 1 Ocena primarnega cilja opazovanja preživetja brez ponovitve bolezni po Kaplan-Meierjevi metodi (populacija z namenom zdravljenja -ITT)

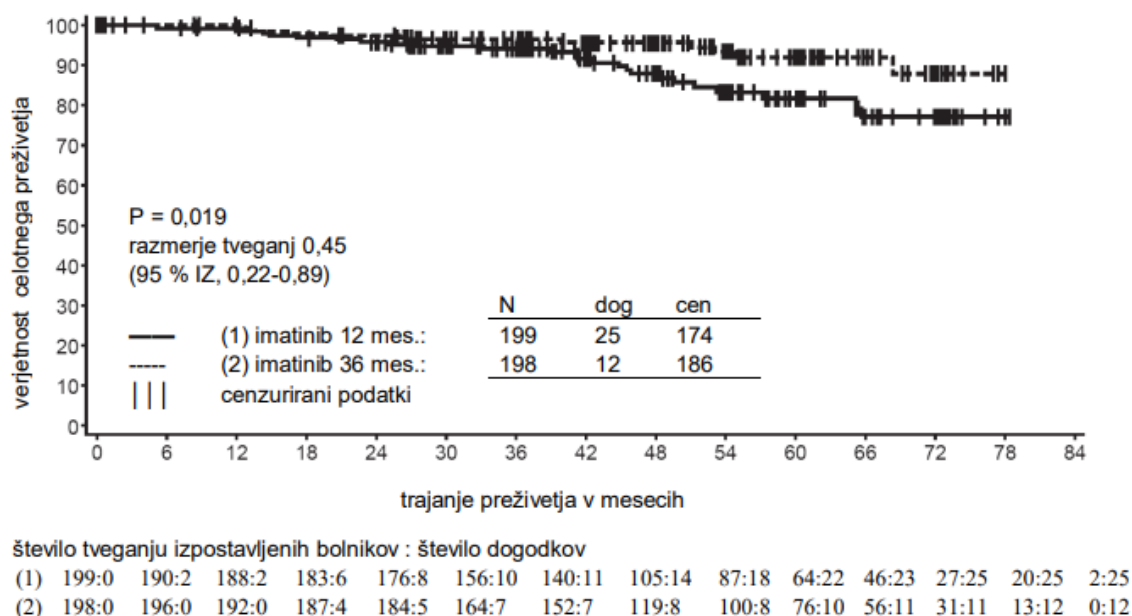


število tveganju izpostavljenih bolnikov : število dogodkov

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

Slika 2 Ocena celotnega preživetja po Kaplan-Meierjevi metodi (populacija z namenom zdravljenja -ITT)

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia



Pri pediatričnih bolnikih s c-Kit-pozitivnim GIST niso opravili nobenega kontroliranega preskušanja. V 7 publikacijah so objavljeni podatki sedemnajstih (17) bolnikov z GIST (z mutacijo genov Kit oziroma PDGFR ali brez njiju). Ti bolniki so bili stari od 8 do 18 let, imatinib pa so prejeli tako v okviru adjuvantnega zdravljenja kot v okviru zdravljenja metastaz, in sicer v odmerkih od 300 mg do 800 mg na dan. Pri večini pediatričnih bolnikov, ki so jih zdravili zaradi GIST, ni bilo na voljo podatkov za potrditev mutacije c-kit ali PDGFR, ki bi lahko povzročile mešane klinične izide.

Klinične študije pri protuberantnem dermatofibrosarkomu (DFSP)

Eno odprto, multicentrično klinično preskušanje faze II (študija B2225) je vključevalo 12 bolnikov z DFSP, zdravljenih z imatinibom 800 mg na dan. Starost bolnikov z DFSP se je gibala med 23 in 75 let. DFSP je bil metastatičen, 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 mesece. Nadaljnjih 6 bolnikov z DFSP, zdravljenih z imatinibom, so opisali v 5 publikacijah opisov primera, njihova starost se je gibala med 18 mesecev in 49 let. 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 mg/m² do 520 mg/m² na dan. Pri vseh bolnikih je prišlo do delnega in/ali popolnega odziva.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika imatiniba

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 32 of 37
----------------------	------------	---------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Farmakokinetiko imatiniba so ovrednotili v območju odmerjanja od 25 do 1000 mg. Plazemski farmakokinetični profili so bili analizirani 1. dne, nato pa bodisi 7. bodisi 28. dne, 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 obseg njegove absorpcije minimalno zmanjšal (C_{max} se je zmanjšala za 11 %, t_{max} pa se je podaljšala za 1,5 ure), AUC pa se je v primerjavi z razmerami na tešče malo zmanjšala (7,4 %). Učinka predhodne operacije prebavil na absorpcijo imatiniba niso raziskali.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Poglavitni po krvi krožeči presnovek pri ljudeh je N-demetilirani piperazinov derivat, ki kaže podobno potenco *in vitro* kot sama učinkovina. 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 okrog 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 poglavitni encim P450, ki katalizira biotransformacijo imatiniba, CYP3A4. Od skupine možnih zdravil za sočasno uporabo (paracetamol, aciklovir, alopurinol, amfotericin, citarabin, eritromicin, flukonazol, hidroksisečnina, norfloksacin, penicilin V) sta samo eritromicin (IC_{50} 50 μ M) in flukonazol (IC_{50} 118 μ M) pokazala inhibicijo presnove imatiniba, ki bi bila lahko klinično pomembna.

In vitro so pokazali, da je imatinib kompetitiven inhibitor markerskih substratov za CYP2C9, CYP2D6 in CYP3A4/5. Vrednosti K_i v mikrosomih človeških jeter so bile 27 μ mol/l, 7,5 μ mol/l oziroma 7,9 μ mol/l. Največje koncentracije imatiniba v plazmi bolnikov so 2–4 μ mol/l, zato je možna inhibicija sočasno uporabljenih zdravil s presnovo, ki poteka preko CYP2D6 in/ali CYP3A4/5. Imatinib ni oviral biotransformacije 5-fluorouracila, je pa zaviral presnovo paklitaksela zaradi kompetitivne inhibicije CYP2C8 (K_i = 34,7 μ M). Ta vrednost K_i je mnogo večja kot pričakovane plazemske koncentracije imatiniba pri bolnikih, zato po sočasnem dajanju bodisi 5-fluorouracila ali paklitaksela in imatiniba ni pričakovati medsebojnega delovanja.

Izločanje

Na podlagi izločenih spojin(e) po peroralnem odmerku imatiniba, označenega s ^{14}C , se je približno 81 % odmerka odstranilo iz telesa v 7 dneh 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. Zvečevanje povprečne AUC z večanjem odmerka je bilo po peroralnem dajanju linearno in sorazmerno odmerku v območju 25–1000 mg imatiniba. Pri ponovnem odmerjanju se kinetika imatiniba ni spreminjala, kopičenje pa je bilo pri enem odmerku na dan v stanju dinamičnega ravnovesja 1,5–2,5-kratno.

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 33 of 37
----------------------	------------	---------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Farmakokinetika pri bolnikih z GIST

Pri bolnikih z GIST je bila izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja 1,5-krat večja od tiste, ki je bila opazovana 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, WBC in bilirubin) ugotovili, da so statistično signifikantno povezane s farmakokinetiko imatiniba. Zmanjšane vrednosti albumina so povzročile zmanjšan očistek (CL/f); višje koncentracije WBC pa so povzročile zmanjšanje CL/f. Vendar te povezave niso dovolj izrazite, da bi bila potrebna prilagoditev odmerka. V tej skupini bolnikov bi lahko prisotnost metastaz v jetrih povzročila okvarjeno delovanje jeter in zmanjšano presnovo.

Populacijska farmakokinetika

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih s KML so ugotovili majhen učinek starosti na volumen porazdelitve (12-odstotno povečanje pri bolnikih, starejših od 65 let), vendar 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 dovolj velike, da bi bilo potrebno prilagajanje odmerjanja telesni masi. Spol na kinetiko imatiniba ne vpliva.

Farmakokinetika pri otrocih in mladostnikih

Tako kot pri odraslih bolnikih se je pri pediatričnih bolnikih v študijah tako prve kot druge faze imatinib po peroralni uporabi hitro absorbiral. Odmerek 260 mg/m² oziroma 340 mg/m² pri otrocih in mladostnikih je dosegel enako izpostavljenost kot odmerk 400 mg oziroma 600 mg pri odraslih bolnikih. Primerjava AUC_(0-48h) 8. dne in 1. dne 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, s Ph+ALL ali s katero od drugih hematoloških bolezni, pri katerih se pri zdravljenju uporablja imatinib), 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 pri pediatričnih bolnikih, ki prejemajo 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 prejemajo 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. Kaže, da je pri bolnikih z blago in zmerno okvarjenim delovanjem ledvic izpostavljenost imatinibu v plazmi višja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Gre za približno 1,5 do 2-kratno zvišanje, ki ustreza 1,5-kratnemu zvišanju kislega proteina alfa v plazmi, na katerega se imatinib močno veže. Očistek nevezane učinkovine je pri imatinibu verjetno podoben pri bolnikih z okvaro ledvic in pri tistih z normalnim delovanjem ledvic, saj predstavlja izločanje skozi ledvice manj pomemben način izločanja za imatinib (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Čeprav so rezultati farmakokinetične analize pokazali, da so razlike med posamezniki precejšnje, se povprečna izpostavljenost imatinibu pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare jeter v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter ni povečala (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični varnostni profil imatiniba je bil ocenjen pri podganah, psih, opicah in kuncih.

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

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 34 of 37
----------------------	------------	---------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Pri podganah in psih so bila tarčni organ jetra. Pri obeh živalskih vrstah so opazili blago do zmerno zvišanje aminotransferaz in rahlo znižanje koncentracij holesterola, trigliceridov, celotnih beljakovin in albuminov. V podganih jetrih niso opazili histopatoloških sprememb. Pri psih, ki so zdravilo dobivali po 2 tedna, so opazili hudo toksičnost za jetra z zvišanimi jetrnimi encimi, hepatocelularno nekrozo, nekrozo žolčevodov in hiperplazijo žolčevodov.

Pri opicah, ki so dobivale zdravilo po 2 tedna, so opazili toksičnost za ledvice z žariščno mineralizacijo in razširitvijo ledvičnih tubulov in tubulno nefrozo. Pri mnogih od teh živali sta se zvišala dušik sečnine v krvi (BUN) in kreatinin. Pri podganah so v 13-tedenski študiji pri odmerkih ≥ 6 mg/kg našli hiperplazijo prehodnega epitela v ledvični papili in v sečnem mehurju, brez sprememb serumskih ali urinskih parametrov. Pri kroničnem dajanju imatiniba se je povečala pogostnost oportunističnih okužb.

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

Imatinib se ni izkazal za genotoksičnega pri *in vitro* testiranju na bakterijskih celicah (Amesov test), *in vitro* testiranju na sesalskih celicah (mišji limfom) in *in vivo* podganjem mikronukleusnem testu. Pozitivne genotoksične učinke so dobili za imatinib pri *in vitro* testiranju na sesalskih celicah (jajčnik kitajskega hrčka) za klastogenost (kromosomska aberacija) v prisotnosti presnovne aktivacije. Dva od vmesnih produktov postopka izdelave, ki sta prisotna tudi v končnem izdelku, sta pozitivna za mutagenozo v Amesovem testu. Eden od teh vmesnih produktov je bil pozitiven tudi v testu mišjega limfoma.

V študiji plodnosti na podganih samcih, ki so dobivali zdravilo 70 dni pred parjenjem, se je 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 in odstotek gibljivih semenčic. Pri odmerkih ≤ 20 mg/kg tega niso opazili. Pri psih so pri peroralnih odmerkih ≥ 30 mg/kg opazili tudi rahlo do zmerno zmanjšanje spermatogeneze. Ko so podganje samice dobivale zdravilo 14 dni pred parjenjem in nato ves čas do 6. dne brejosti, ni bilo nikakršnega učinka na parjenje ali na število brejih samic. Pri odmerku 60 mg/kg je prišlo pri samicah do znatne izgube plodov po vgnezditvi in do zmanjšanja števila živorojenih plodov. Tega pri odmerkih ≤ 20 mg/kg niso opazili.

V peroralni študiji predporodnega in poporodnega razvoja pri podganah so pri skupini s 45 mg/kg/dan 14. ali 15. dne brejosti opazili rdeč izcedek iz nožnice. Pri enakem odmerku se je povečalo število mrtvorojenih mladičev in tistih, ki so poginili med dnevi 0 in 4 po skotitvi. Pri potomcih F₁ se je pri enakem odmerku povprečna telesna masa zmanjšala od skotitve do terminalnega žrtvovanja, število mladičev, ki so dosegli kriterij 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) tako na samice-matere kot na generacijo F₁ je bil 15 mg/kg/dan (ena četrтина največjega odmerka za človeka, ki je 800 mg).

Imatinib je bil teratogen pri podganah, če so ga dobivale 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 študiji toksičnih učinkov na razvoj mladih podgan (od 10. do 70. dne po rojstvu) 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 zakasnjeno odpiranje nožnice in ločevanje

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 35 of 37
----------------------	------------	---------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

prepucija pri izpostavljenosti, ki ustreza približno 0,3 do 2-kratniku izpostavljenosti, do kakršne v povprečju pride pri otrocih, ki prejemajo najvišji priporočeni odmerek 340 mg/m². Pri mladih živalih (okrog obdobja odstavljanja) so opazili tudi povečano smrtnost pri približno 2-kratniku izpostavljenosti, do kakršne v povprečju pride pri otrocih, ki prejemajo najvišji priporočeni odmerek 340 mg/m².

V 2-letni študiji karcinogenosti pri podganah je odmerjanje imanitiba 15 mg/kg/dan, 30 mg/kg/dan 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 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 klitoris, tanko črevo, obščitnične žleze, nadledvične žleze in ne-žlezni del želodca.

Papilome/karcinome prepucijske/klitorisne žleze so opazili pri odmerkih od 30 mg/kg/dan naprej, kar predstavlja približno 0,5-kratnik oziroma 0,3-kratnik dnevne izpostavljenosti človeka (na podlagi AUC) pri odmerku 400 mg/dan oziroma 800 mg/dan, in 0,4-kratnik dnevne izpostavljenosti 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 nadležičnih žlez in papilome/karcinome ne-žleznega dela želodca so opazili pri odmerku 60 mg/kg/dan, kar predstavlja približno 1,7 oziroma 1-kratnik dnevne izpostavljenosti človeka (na podlagi AUC) pri odmerku 400 mg/dan oziroma 800 mg/dan in 1,2-kratnik dnevne izpostavljenosti otrok in mladostnikov (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 doslej še nista pojasnjena.

Ne-neoplastične lezije organov, ki jih v prejšnjih predkliničnih študijah niso opazili, obsegajo srčnožilni sistem, pankreas, endokrine organe in zobe. Najbolj pomembne spremembe vključujejo hipertrofijo in dilatacijo srca, ki povzročata znake srčnega popuščanja pri nekaterih živalih.

Ocena tveganja za okolje

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

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

laktoza monohidrat

koruzni škrob

hidroksipropilceluloza

mikrokristalna celuloza (E460)

krospovidon (vrsta A)

brezvodni koloidni silicijev dioksid

magnezijev stearat (E470b)

Filmska obloga:

polivinilalkohol

titanov dioksid (E171)

makrogol 3000

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 36 of 37
----------------------	------------	---------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

smukec
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

100 mg filmsko obložene tablete:

Pretisni omot (PVC/PVDC//Al folija ali PVC/PE/PVDC//Al folija): 20, 30, 60, 90, 120 in 180 filmsko obloženih tablet, v škatli.

400 mg filmsko obložene tablete:

Pretisni omot (PVC/PVDC//Al folija ali PVC/PE/PVDC//Al folija): 10, 30, 60 in 90 filmsko obloženih tablet, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/13/00974/001-020

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 3. 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 21. 11. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

PI_Text069174_1 2	- Updated:	Page 37 of 38
----------------------	------------	---------------

1.3.1	Imatinib
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

24. 5. 2024