

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Imakrebin 100 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Temnorumene do rjavooranžne, okrogle, filmsko obložene tablete z razdelilno zarezo na eni strani in oznako '100' na drugi strani. Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Imakrebin je indicirano za zdravljenje

- pediatričnih bolnikov z na novo diagnosticirano kronično mieloično levkemijo (KML), s prisotnim kromosomom Philadelphia (bcr-abl) (Ph+), pri katerih presaditev kostnega mozga ne pride v poštev kot zdravljenje prve izbire;
- pediatričnih bolnikov s Ph+ KML v kronični fazi po neuspelem zdravljenju z interferonom alfa, ali v pospešeni fazi;
- odraslih in pediatričnih bolnikov s Ph+ KML v blastni krizi.

Učinek imatiniba na izid presaditve kostnega mozga ni bil raziskan.

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih temelji učinkovitost imatiniba na celotni hematološki in citogenetični odzivnosti in preživetju brez napredovanja bolezni pri KML.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Za doseganje 400 mg odmerkov in več (glejte priporočila za odmerjanje v nadaljevanju) je na voljo 400 mg deljiva tableta.

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.

Pri bolnikih, ki filmsko obložene tablete ne morejo pogoltniti, je možno tableto dispergirati v kozarcu mineralne vode ali jabolčnega soka. Zahtevano količino tablet je treba dati v primeren volumen pijače

(približno 50 ml za 100 mg tableto in 200 ml za 400 mg tableto) in premešati z žlico. Suspenzijo je treba popiti takoj, ko tableta(e) popolnoma razpade(jo).

Odmerjanje pri KML pri odraslih bolnikih

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

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 600 mg na največ 800 mg (odmerjanih po 400 mg dvakrat na dan) pri bolnikih v blastni krizi lahko pride v poštev, če bolnik nima hude neželene reakcije na zdravilo in hude nevtropenije ali trombocitopenije, ki ni povezana z levkemijo, v sledečih okoliščinah (kadar koli): 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 reakcij.

Odmerjanje pri KML pri otrocih

Odmerjanje za otroke mora temeljiti na telesni površini (mg/m^2). Za otroke 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, 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.

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 dogodka.

Če pride do zvišanja ravni bilirubina na > 3 -kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti, specifično za ustanovo, (IULN-institutional upper limit of normal) ali zvišanja ravni 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 600 na 400 mg ali z 800 na 600 mg, pri otrocih pa s 340 na $260 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{dan}$.

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:

Kronična faza KML pri pediatričnih bolnikih (pri odmerku 340 mg/m ²)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l in/ali koncentracija trombocitov < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 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 resnega neželenega učinka). 3. Če se pojav/a ANC < 1,0 x 10⁹/l in/ali koncentracija trombocitov < 50 x 10⁹/l ponovi/ta, ponovite točko 1 in spet začnite zdravljenje z imatinibom z zmanjšanim odmerkom 260 mg/m².
Blastna kriza KML (začetni odmerek 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l in/ali koncentracija trombocitov < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 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 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	<ol style="list-style-type: none"> 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 vztraja 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 spet začnite zdravljenje z odmerkom 200 mg/m².
ANC = absolutno število nevtrofilcev (absolute neutrophil count)		
^a do katere pride po najmanj 1 mesecu zdravljenja		

Posebne skupine bolnikov

Uporaba v pediatriji: izkušenj pri otrocih s KML, mlajših od 2 let, ni (glejte poglavje 5.1).

Insuficienca jeter: imatinib se presnavlja predvsem v jetrih. Bolniki z blago, zmerno ali težko disfunkcijo 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 disfunkcij jeter:

Disfunkcija jeter	Testi jetrnih funkcij
blaga	celotni bilirubin: = 1,5 ULN AST: > ULN (lahko je normalna ali < ULN, če je celotni bilirubin > ULN)
zmerna	celotni bilirubin: > 1,5–3,0 ULN AST: kakršnakoli
huda	celotni bilirubin: > 3–10 ULN AST: kakršnakoli

ULN = zgornja meja normalnih vrednosti

AST = aspartat-aminottransferaza

insuficienca 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).

Starejši bolniki: farmakokinetike imatiniba pri starejših osebah 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 bolnikih niso potrebna posebna priporočila glede odmerjanja.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ob sočasni uporabi zdravila imatiniba z drugimi zdravili obstaja možnost njihovega medsebojnega delovanja. Previdnost je potrebna pri uporabi imatiniba s ketokonazolom ali z drugimi močnimi zaviralci CYP3A4, s substrati CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom (na primer s ciklosporinom ali pimozidom) ali s substrati CYP2C9 z ozkim terapevtskim oknom (na primer 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 % imatiniba se izloča skozi ledvice. Pri bolnikih z okvaro jeter (blago, zmerno ali hudo) je treba skrbno spremljati periferno krvno sliko in jetrne encime (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2). Upoštevati je treba, da imajo lahko bolniki z GIST metastaze v jetrih, ki lahko povzročijo okvaro jeter.

Pri uporabi imatiniba so opažali primere poškodbe jeter, vključno z odpovedjo in nekrozo jeter. Pri uporabi imatiniba v kombinaciji s kemoterapevtskimi shemami z velikimi odmerki so ugotavljali povečanje obsega resnih neželenih učinkov na jetrih. Kadar se imatinib uporablja v kombinaciji s

kemoterapevtskimi shemami, pri katerih je znana povezava z motnjami delovanja jeter, je treba skrbno spremljati delovanje jeter (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Zastajanje tekočine

Pri približno 2,5 % bolnikov z na novo diagnosticirano KML, ki so jemali imatinib, so poročali o hudem zastajanju tekočine (pleuralni 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 podporne in terapevtske ukrepe, če je potrebno. V kliničnih preskušanjih so bili ti učinki pogostejši pri starejših bolnikih 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 srčno popuščanje ali bolnike z odpovedjo ledvic v anamnezi je potrebno skrbno opazovati. Bolnika z znaki ali simptomi, ki kažejo na srčno popuščanje ali odpoved ledvic, je treba pregledati in zdraviti.

Pri bolnikih s hipereozinofilnim sindromom (HES) in boleznijo srca je v posameznih primerih v povezavi z uvedbo zdravljenja z imatinibom prišlo do kardiogenega šoka/disfunkcije levega prekata. Stanje je opisano kot reverzibilno ob uporabi steroidov s sistemskim delovanjem, podpora krvnemu obtoku in začasni odtegnitvi imatiniba. Ker so občasno poročali o neželenih učinkih na srce pri uporabi imatiniba, 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 velikimi koncentracijami eozinofilcev v povezavi z MDS/MPD pred uporabo imatiniba potrebno razmisliti o pregledu pri specialistu kardiologu, izvedbi ehokardiograma in določitvi serumskega troponina. V primeru nenormalnega izvida katere od teh preiskav je potrebno 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.

Gastrointestinalna krvavitev

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

Sindrom tumorske lize

Zaradi možnosti, da pride do sindroma tumorske lize, je pred začetkom zdravljenja z imatinibom priporočeno odpraviti klinično pomembno dehidriranost in veliko koncentracijo sečne kisline (glejte poglavje 4.8).

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. Te citopenije so pogostejše pri bolnikih s pospešeno fazo KML ali blastno krizo kot pri bolnikih s kronično fazo KML. Zdravljenje z imatinibom lahko prekinemo ali odmerik 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 alfa kislega glikoproteina (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 zmanjšati, če ga bolnik ne prenaša dobro (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pediatrična populacija

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinkovine, ki lahko povečajo plazemske koncentracije imatiniba:

Snovi, ki zavirajo aktivnost izoenzima CYP3A4 citokroma P450 (na primer ketokonazol, itrokonazol, eritromicin, klaritromicin), bi lahko zmanjševale presnovo in povečale koncentracije imatiniba. Pri zdravih osebah se je izpostavljenost imatinibu značilno povečala (povprečna C_{max} in AUC imatiniba sta se povečali za 26 % oziroma 40 %), kadar je bil uporabljen z enim samim odmerkom ketokonazola (zaviralec CYP3A4). Pri uporabi imatiniba z zaviralci skupine CYP3A4 je potrebna previdnost.

Učinkovine, ki lahko zmanjšajo plazemske koncentracije imatiniba:

Snovi, 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-∞) za vsaj 54 % oziroma 74 % zadevnih vrednosti brez zdravljenja z rifampicinom. Podobne rezultate so opažali 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 imatinib zavira CYP3A4. Zato je pri uporabi imatiniba skupaj s substrati CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom (na primer s ciklosporinom ali pimozidom) priporočljiva previdnost. Imatinib lahko poveča plazemske koncentracije drugih zdravil, ki jih presnavlja CYP3A4 (na primer triazolo-benzodiazepinov, dihidropiridinskih blokatorjev kalcijevih kanalčkov, nekaterih zaviralcev reduktaze HMG-CoA, tj. statinov, itn.).

Ker varfarin presnavlja CYP2C9, naj bolniki, pri katerih je potrebno zdravljenje z antikoagulantni, dobivajo nizkomolekularni ali standardni heparin.

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 na dan zaviral presnovo metoprolola s CYP2D6, tako da sta se C_{max} in AUC metoprolola povečala za približno 23 % (90 % IZ [1,16-1,30]). 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 nadzoru.

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

Zaradi tega je pri sočasni uporabi velikih 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 shemami niso dobro opredeljene. Lahko pride do večje izraženosti neželenih dogodkov 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

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi imatiniba pri nosečnicah. Vendar so študije na živalih pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3) in možno tveganje za plod ni znano. Imatiniba ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Če se uporablja med nosečnostjo, je treba bolnico poučiti o možnih nevarnostih za plod.

Ženskam v plodnem obdobju je treba svetovati, naj med zdravljenjem uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

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 materino mleko kot imatinib. Pri seštevku koncentracij imatiniba in njegovega presnovka je pri največji zaužiti količini materinega mleka na dan mogoče pričakovati majhno skupno izpostavljenost dojenčka zdravilu in presnovku (~10 % terapevtskega odmerka). Vendar učinki izpostavljenosti dojenčka majhnim odmerkom imatiniba niso znani, zato ženske, ki jemljejo imatinib ne smejo dojiti.

Plodnost

Predklinične študije niso pokazale vpliva na plodnost pri podganjih samcih in samicah (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 s stroji

Bolnike je treba obvestiti, da se lahko med zdravljenjem z imatinibom pojavijo neželeni učinki, kot so vrtoglavica, zamegljen 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 zdravstvena stanja, ki lahko zakrijejo in ovirajo oceno vzročnosti neželenih reakcij zaradi različnih simptomov, povezanih z osnovno boleznijo, njenim napredovanjem in sočasnim dajanjem številnih zdravil.

V kliničnih preskušanjih pri KML so prekinitve 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. Pri GIST so preskušano 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 gastrointestinalnih 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.

Različne neželene reakcije, na primer plevralni izliv, ascites, pljučni edem in hitro naraščanje telesne mase, bodisi s površinskimi edemi bodisi brez njih, imenujemo s skupnim izrazom "zastajanje tekočine". Te reakcije lahko 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 ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

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

V preglednici 1 navedeni neželeni učinki in njihove pogostnosti temeljijo na glavnih registracijskih študijah.

Preglednica 1: Neželeni učinki v kliničnih študijah

Infekcijske in parazitske bolezni	
<i>občasni:</i>	herpes zoster, herpes simpleks, nazofaringitis, pljučnica ¹ , sinuzitis, flegmona, okužba zgornjih dihal, gripa, okužba sečil, gastroenteritis, sepsa
<i>redki:</i>	glivične okužbe
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
<i>redki:</i>	sindrom tumorske lize
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
<i>zelo pogosti:</i>	nevtropenija, trombocitopenija, anemija
<i>pogosti:</i>	pancitopenija, febrilna nevtropenija
<i>občasni:</i>	trombocitemija, limfopenija, depresija kostnega mozga, eozinofilija,

	limfadenopatija
<i>redki:</i>	hemolitična anemija
Presnovne in prehranske motnje	
<i>pogosti:</i>	anoreksija
<i>občasni:</i>	hipokaliemija, povečan apetit, hipofosfatemija, zmanjšan apetit, dehidracija, protin, hiperurikemija, hiperkalcemija, hiperglikemija, hiponatriemija
<i>redki:</i>	hiperkaliemija, hipomagneziemija
Psihiatrične motnje	
<i>pogosti:</i>	nespečnost
<i>občasni:</i>	depresija, zmanjšan libido, anksioznost
<i>redki:</i>	zmedenost
Bolezni živčevja	
<i>zelo pogosti:</i>	glavobol ²
<i>pogosti:</i>	omotica, parestezije, motnje okušanja, hipoestezije
<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
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
Ušesne bolezni vključno z motnjami labirinta	
<i>občasni:</i>	vrtočlavica, zvonjenje v ušesih, izguba sluha
Srčne bolezni	
<i>občasni:</i>	palpitacije, tahikardija, kongestivno srčno popuščanje ³ , pljučni edem
<i>redki:</i>	aritmija, atrijska fibrilacija, zastoj srca, miokardni infarkt, angina pectoris, perikardialni izliv
Žilne bolezni⁴	
<i>pogosti:</i>	navali rdečice, krvavitev
<i>občasni:</i>	hipertenzija, hematoma, hladni distalni deli udov, hipotenzija, Raynaudov fenomen
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
<i>redki:</i>	plevritična bolečina, pljučna fibroza, pljučna hipertenzija, pljučna krvavitev
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
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
<i>pogosti:</i>	povečane vrednosti jetrnih encimov
<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 znojenje, urtikarija, ekhimoza, nagnjenost k podplutbam, hipotrihoza, hipopigmentacija kože, eksfoliativni dermatitis, lomljenje nohtov, folikulitis, petehije, psoriza, purpura, hiperpigmentacija kože, bulozne erupcije
<i>redki:</i>	akutna febrilna nevtrofilna dermatosa (Sweetov sindrom), sprememba barve nohtov, angionevrotični edem, mehurčkast izpuščaj, multiformni eritem, levkocitoklastični vaskulitis, Stevens-Johnsonov sindrom, akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
<i>zelo pogosti:</i>	mišični spazmi in krči, mišično-skeletne bolečine, vključno z mialgijo, artralgijo in bolečinami v kosteh ⁹
<i>pogosti:</i>	otekanje sklepov
<i>občasni:</i>	okorelost sklepov in mišic
<i>redki:</i>	oslabelost mišic, artritis, rabdomioliza/miopatija
Bolezni sečil	
<i>občasni:</i>	bolečina v ledvicah, hematurija, akutna odpoved ledvic, pogostejše odvajanje vode
Motnje reprodukcije in dojk	
<i>občasni:</i>	ginekomastija, erektilna disfunkcija, menoragija, neredne menstrualne krvavitve, motnje spolnih funkcij, boleče bradavice, povečanje dojk, edem skrotuma
<i>redki:</i>	krvavitev v rumeno telesce/krvavitev v ovarijsko cisto
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
<i>zelo pogosti:</i>	zastajanje tekočine in 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>	povečanje telesne mase
<i>pogosti:</i>	zmanjšanje telesne mase
<i>občasni:</i>	povečana vrednost kreatinina v krvi, povečana vrednost kreatin-kinaze v krvi, povečana vrednost laktat-dehidrogenaze v krvi, povečana vrednost alkalne fosfataze v krvi
<i>redki:</i>	povečana vrednost amilaze v krvi

- 1 O pljučnici so najpogosteje poročali pri bolnikih s transformacijo KML in pri bolnikih z GIST.
- 2 Glavobol je bil najpogostejši pri bolnikih z GIST.
- 3 Dogodke v zvezi s srcem, vključno s kongestivnim srčnim popuščanjem, so na podlagi enote bolnik-leto pogosteje opažali pri bolnikih s transformacijo KML kot pri bolnikih s kroničnim potekom KML.
- 4 Navali rdečice so bili najpogostejši pri bolnikih z GIST, krvavitve (hematomi in krvavitve) pa so bile najpogostejše pri bolnikih s transformacijo KML (KML-AP in KML-BC).
- 5 O plevralnem izlivu so pogosteje poročali pri bolnikih s transformacijo KML (kronična mieloična levkemija v pospešeni fazi: KML-AP in kronična mieloična levkemija v blastni krizi: KML-BC) kot pri bolnikih s kroničnim potekom KML.
- 6+7 Bolečine v trebuhu in krvavitev iz prebavil so najpogosteje opažali pri bolnikih z GIST..
- 8 Poročali so o nekaj primerih odpovedi jeter in nekroze jeter s smrtnim izidom.
- 9 Mišično-skeletne bolečine in z njimi povezane dogodke so pogosteje opažali pri bolnikih s KML kot pri bolnikih z GIST.

O naslednjih vrstah neželenih učinkov so poročali večinoma iz izkušenj pri uporabi imatiniba na tržišču. To vključuje tako spontano sporočene primere kot tudi resne neželene dogodke 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.

Preglednica 2: Neželjeni učinki iz poročil, pridobljenih po začetku trženja zdravila

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

1 Poročali so o primerih s smrtnim izidom pri bolnikih z napredovalo boleznijo, s hudimi okužbami, hudo nevtropenijo in z drugimi resnimi spremljajočimi stanji.

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 tudi nedvomno odvisno 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 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 izmed toksičnih učinkov najpogosteje opazili citopenije 3. ali 4. stopnje, ki vključuje nevtropenijo, trombocitopenijo in 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 povečane vrednosti 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 % povečanje vrednosti ALT (alanin-aminotransferaza) stopnje 3 ali 4 in 4,8 % povečanje vrednosti AST (aspartat-aminotransferaza) stopnje 3 ali 4. Povečanje vrednosti 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.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj z odmerki, večjimi od terapevtskih, ni veliko. V literaturi in spontano so poročali o 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". Pri 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, izpuščaji, eritem, edemi, otekanje, utrujenost, mišični krči, trombocitopenija, pancitopenija, bolečine v trebuhu, glavobol, zmanjšan tek.

Odmerki od 1800 do 3200 mg (tudi do 3200 mg na dan 6 dni): oslabelost, mialgija, povečanje vrednosti kreatin-kinaze, povečanje vrednosti bilirubina, 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 v obraz, zmanjšanja koncentracije nevtrofilcev in povečanja vrednosti 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 zmanjšanja 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 proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01XE01

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 (stem cell factor, 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 (platelet-derived growth factor PDGFR-alfa in PDGFRbeta). 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, pa tudi pri svežih limfatičnih celicah bolnikov s KML, s prisotnim kromosomom Philadelphia.

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

Klinične študije pri kronični mieloični levkemiji

Učinkovitost imatiniba temelji na stopnji celotnega hematološkega in citogenetičnega odziva ter preživetju brez napredovanja bolezni. Ni kontroliranih kliničnih preskušanj, ki bi dokazovala klinično koristnost, na primer izboljšanje bolezenskih simptomov ali povečano preživetje.

Opravili so veliko mednarodno odprto nekontrolirano študijo druge faze pri bolnikih s KML, s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+), v blastni krizi. Poleg tega so zdravili otroke v dveh študijah prve faze (pri bolnikih s KML ali Ph⁺ akutno levkemijo) in eni študiji druge faze.

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

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«). 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 spremenljivka učinkovitosti je bila stopnja hematološkega odziva, opisanega bodisi kot popolni hematološki odziv, kot odsotnost dokazov levkemije (tj. izginotje blastov iz kostnega mozga in krvi, a brez popolnega okrevanja periferne krvi kot pri popolnem odzivu) ali kot vrnitev v kronično fazo KML. V tej študiji je 31 % bolnikov doseglo hematološki odziv (36 % pri predhodno nezdravljenih bolnikih in 22 % pri predhodno zdravljenih bolnikih). 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 in 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 0102 podatki pri 38 mesecih mieloidna blastna kriza ($n=260$)
	% bolnikov (CI ₉₅ %)
Hematološki odziv ¹ popolni hematološki odziv (CHR)	31 % (25,2–36,8) 8 %

nobenhilnih znakov levkemije (NEL)	5 %
vrnitev v kronično fazo (RTC)	18 %
Pomemben citogenetični odziv ²	15 % (11,2–20,4)
popoln (potrjen ³) [95 % interval zaupanja]	7 % (2 %) [0,6–4,4]
delen	8 %
<p>¹Kriteriji hematološkega odziva (vsi odzivi morajo biti potrjeni po ≥ 4 tednih): CHR V študiji 0102 [ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombociti $\geq 100 \times 10^9/l$, brez blastov v krvi, BM blasti $< 5 \%$ in brez obolenosti zunaj kostnega mozga NEL enaki kriteriji kot za CHR, a ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ in trombociti $\geq 20 \times 10^9/l$ RTC $< 15 \%$ blastov v BM in PB, $< 30 \%$ blastov+promielocitov v BM in PB, $< 20 \%$ bazofilcev v PB, brez obolenosti zunaj kostnega mozga, razen v vranici in jetrih. BM = kostni mozeg, PB = periferna kri</p> <p>²Kriteriji citogenetičnega odziva: Pomemben odziv združuje tako popolne kot delne odzive: popoln (0 % Ph+ metafaz), delen (1–35 %)</p> <p>³Popoln citogenetični odziv, potrjen z drugo citogenetično oceno kostnega mozga, opravljeno vsaj en mesec po prvi študiji kostnega mozga.</p>	

Pediatrični bolniki: 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 nezdravljeno KML v kronični fazi. Bolniki so bili zdravljeni z odmerki imatiniba 340 mg/m²/dan brez prekinitvev; 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.

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika imatiniba

Farmakokinetiko imatiniba so ovrednotili v območju odmerjanja od 25 do 1.000 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 zdravila niso raziskali.

Porazdelitev

Pri klinično pomembnih koncentracijah imatiniba je bila vezava na plazemske beljakovine na podlagi poskusov *in vitro* približno 95-odstotna, večina imatiniba 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 učinkovitost *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, 7,5 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, katerih presnova 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 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. Povečevanje povprečne AUC z večanjem odmerka je bilo po peroralnem dajanju linearno in sorazmerno odmerku v območju 25–1.000 mg imatiniba. Pri ponavljajočem se odmerjanju se kinetika imatiniba ni spreminjala, kopičenje pa je bilo pri enem odmerku na dan v stanju dinamičnega ravnovesja 1,5–2,5-kratno.

Farmakokinetika pri bolnikih z GIST

Pri bolnikih z GIST je bila izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja 1,5-krat večja od tiste, ki 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); večje 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 insuficienco 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

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 oziroma 340 mg/m² pri otrocih je dosegel enako izpostavljenost kot odmerek 400 mg oziroma 600 mg pri odraslih bolnikih. Primerjava AUC₍₀₋₂₄₎ 8. dne in 1. dne ob odmerku 340 mg/m² je pokazala 1,7-kratno kopičenje zdravila po ponavljajočem se odmerjanju 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 večja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Gre za približno 1,5 do 2-kratno povečanje, ki ustreza 1,5-kratnemu povečanju alfa kislega proteina 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 disfunkcije jeter v primerjavi z bolniki z normalno funkcijo 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.

Pri podganah in psih so bila tarčni organ jetra. Pri obeh živalskih vrstah so opazili blago do zmerno povečanje vrednosti aminotransferaz in rahlo zmanjšanje koncentracij holesterola, trigliceridov, celotnih beljakovin in albuminov. V podganjih jetrih niso opazili histopatoloških sprememb. Pri psih, ki so zdravilo dobivali po 2 tedna, so opazili hudo toksičnost za jetra s povečanimi vrednostmi jetrnih encimov, 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 povečali vrednosti 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 podganjih 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 psu 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 živih 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 dnevoma 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 četrtnina 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 2-letni študiji karcinogenosti pri podganah je odmerjanje imanitiba 15, 30 in 60 mg/kg/dan povzročilo statistično značilno skrajšanje življenjske dobe samcev pri 60 mg/kg/dan in samic pri ≥ 30 mg/kg/dan. Histopatološki pregled poginulih je pokazal, da so glavni vzroki smrti oziroma razlogi za žrtvovanje kardiomiopatija (pri obeh spolih), kronična progresivna nefropatija (pri samicah) in papilom žlez prepucija. Tarčni organi za neoplastične spremembe so bili: ledvice, sečni mehur, sečnica, žleze prepucija in klitorisa, tanko črevo, obščitnične žleze, nadledvične žleze in 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 do 1-kratnik dnevne izpostavljenosti človeka (na podlagi AUC) pri odmerku 400 mg/dan oziroma 800 mg/dan in 1,2-kratnik dnevne izpostavljenosti otrok (na podlagi AUC) pri 340 mg/m²/dan. Odmerek brez opaženega učinka (NOEL) je bil 30 mg/kg/dan.

Mehanizem in pomen teh ugotovitev iz študij karcinogenosti pri podganah za ljudi 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.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza (E460)
nizko substituirana hidroksipropilceluloza (E463)
povidon (E1201)
krospovidon (vrsta A) (E1201)
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat (E572)

Obloga:

hipromeloza (E464)
makrogol 400
smukec (E553b)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina ter posebna oprema za uporabo, dajanje ali implantacijo

PVC/PE/PVDC/Al pretisni omoti.

Pakiranja s po 10, 20, 30, 60, 90, 120 ali 180 filmsko obloženimi tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Alvogen IPCo S.à.r.l 5, Rue Heienhaff
L-1736, Senningerberg
Luksenburg

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

H/13/00761/001-007

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 21.06.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22.04.2015