

1 IME ZDRAVILA

Imatinib Synthron 100 mg filmsko obložene tablete

Imatinib Synthron 400 mg filmsko obložene tablete

2 KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3 FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

100 mg tableta: rjave, okrogle (9 mm), bikonveksne tablete z razdelilno zarezo na eni strani in vtisnjeno oznako „I9AB 100“ na drugi strani.

400 mg tableta: rjave, podolgovate (10 x 18 mm), bikonveksne tablete z vtisnjeno oznako „I9AB 400“ na eni strani.

Imatinib Synthron 100 mg:

Tableta se lahko deli na enake odmerke.

4 KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Imatinib Synthron je indicirano za zdravljenje:

- pediatričnih bolnikov z na novo diagnosticirano kronično mieloično levkemijo (KML; CML - *chronic myeloid leukaemia*), s prisotnim kromosomom Philadelphia (bcr-abl) (Ph+), pri katerih presaditev kostnega mozga kot zdravljenje prve izbire ne pride v poštev;
- pediatričnih bolnikov s Ph+ KML v kronični fazi po neuspelem zdravljenju z interferonom alfa, ali v pospešeni fazi ali blastni krizi;
- odraslih bolnikov s Ph + KML v blastni krizi;
- odraslih in pediatričnih bolnikov z na novo diagnosticirano akutno limfoblastno levkemijo, s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+ ALL) skupaj s kemoterapijo;
- odraslih bolnikov z relapsom ali neodzivno Ph+ ALL v monoterapiji;
- odraslih bolnikov z mielodisplastičnimi/mieloproliferativnimi boleznimi (MDS/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.

Zdravilo Imatinib Synthron je indicirano za :

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

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih temelji učinkovitost zdravila Imatinib Synthron na celotni hematološki in citogenetični odzivnosti ter 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 neresektabilnimi in/ali metastatskimi DFSP. Izkušenj z uporabo Imatinib Synthron pri bolnikih MDS/MPD v povezavi s preureditvijo genov za PDGFR je malo (glejte poglavje 5.1). Ni kontroliranih preskušanj, ki bi pokazala klinično koristnost ali izboljšanje preživetja pri teh boleznih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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 400 mg tablete (nedeljive).

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

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 v blastni krizi

Priporočeni odmerek zdravila Imatinib Synthron 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.

Trajanje zdravljenja: V kliničnih preskušanjih so zdravljenje z Imatinib Synthron 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: 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 odmerka na dan 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 mg/m² na dan na 570 mg/m² na dan (ne sme preseči celotnega odmerka 800 mg) pride v poštev pri otrocih, ki nimajo hudih neželenih učinkov povezanih z zdravilom 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 Imatinib Synthron 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 Synthron izkazal kot učinkovito in varno zdravilo, če je bilo pri odraslih bolnikih z novo diagnosticirano Ph+ALL uporabljeno v odmerku 600 mg/dan v kombinaciji s kemoterapijo v začetni fazi, konsolidacijski in vzdrževalni fazi kemoterapije (glejte poglavje 5.1). Trajanje zdravljenja z zdravilom Imatinib Synthron je lahko različno glede na izbrani program zdravljenja, vendar pa je na splošno daljša izpostavljenost zdravilu Imatinib Synthron prinesla boljše rezultate.

Za odrasle bolnike z relapsom ali neodzivno Ph+ ALL je zdravilo Imatinib Synthron 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/m²). Za otroke s Ph+ ALL je priporočeni odmerek 340 mg/m² na dan (ne sme preseči celotnega odmerka 600 mg).

Odmerjanje pri MDS/MPD

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

Trajanje zdravljenja: V edinem do zdaj izvedenem kliničnem preskušanju so zdravljenje z Imatinib Synthron 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 Imatinib Synthron 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 DFSP

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

Prilagoditev odmerjanja zaradi neželenih učinkov

Nehematološki neželeni učinki

Če med uporabo zdravila Imatinib Synthon nastopi hud nehematološki neželeni učinek, je treba zdravljenje prekiniti, dokler neželeni učinek ne izgine. Nato se lahko zdravljenje spet začne po ustrezni shemi, odvisni od začetne resnosti neželenega učinka.

Če pride do zvišanja vrednosti bilirubina na > 3 -kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti, specifično za ustanovo, (IULN - *institutional upper limit of normal*) ali zvišanja vrednosti jetrnih aminotransferaz na > 5 -kratno IULN, je treba zdravljenje z zdravilom Imatinib Synthon 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 zdravilom Imatinib Synthon nadaljuje z zmanjšanim dnevnim odmerkom. Pri odraslih je treba zmanjšati odmerek s 400 mg na 300 mg ali z 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 neželeni učinki

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

Prilagajanje odmerkov zaradi nevtropenije in trombocitopenije:

HES/CEL (začetni odmerek 100 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ in/ali koncentracija trombocitov $< 50 \times 10^9/l$	1. Prekinite zdravljenje z zdravilom Imatinib Synthon, dokler ni ANC $> 1,5 \times 10^9/l$ in koncentracija trombocitov $> 75 \times 10^9/l$. 2. Spet začnite zdravljenje z zdravilom Imatinib Synthon s prejšnjim odmerkom (t.j. tistim pred nastopom resnega neželenega učinka).
MDS/MPD (začetni odmerek 400 mg) HES/CEL (pri odmerku 400 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ in/ali koncentracija trombocitov $< 50 \times 10^9/l$	1. Prekinite zdravljenje z zdravilom Imatinib Synthon, dokler ni ANC $> 1,5 \times 10^9/l$ in koncentracija trombocitov $> 75 \times 10^9/l$. 2. Spet začnite zdravljenje z zdravilom Imatinib Synthon s prejšnjim odmerkom (t.j. tistim pred nastopom resnega neželenega učinka). 3. Če se pojavita ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ in/ali koncentracija trombocitov $< 50 \times 10^9/l$ ponovite točko 1 in spet začnite zdravljenje z zdravilom Imatinib Synthon z zmanjšanim odmerkom 300 mg.
kronična faza KML pri pediatričnih bolnikih (ob odmerku 340 mg/m ²)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ in/ali koncentracija trombocitov $< 50 \times 10^9/l$	1. Prekinite zdravljenje z zdravilom Imatinib Synthon dokler ni ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ in koncentracija trombocitov $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Spet začnite zdravljenje z zdravilom Imatinib Synthon s prejšnjim odmerkom (t.j. tistim pred nastopom hudega neželenega učinka). 3. Če se pojavita ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ in/ali koncentracija trombocitov $< 50 \times 10^9/l$ ponovite točko 1 in spet začnite zdravljenje z zdravilom Imatinib Synthon z zmanjšanim odmerkom 260 mg/m ² .

KML v blastni krizi (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 zdravila Imatinib Synthon na 400 mg. 3. Če citopenija vztraja 2 tedna, odmerek nadalje zmanjšajte na 300 mg. 4. Če citopenija vztraja 4 tedne in še vedno ni povezana z levkemijo, prekinite zdravljenje z zdravilom Imatinib Synthon, dokler ni ANC ≥ 1 x 10 ⁹ /l in koncentracija trombocitov ≥ 20 x 10 ⁹ /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 zdravila Imatinib Synthon na 260 mg/m ² . 3. Če citopenija vztraja 2 tedna, odmerek nadalje zmanjšajte na 200 mg/m ² . 4. Če citopenija vztraja 4 tedne in še vedno ni povezana z levkemijo, prekinite zdravljenje z zdravilom Imatinib Synthon, dokler ni ANC ≥ 1 x 10 ⁹ /l in koncentracija trombocitov ≥ 20 x 10 ⁹ /l, nato spet začnite zdravljenje z odmerkom 200 mg/m ² .
DFSP (ob odmerku 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l in/ali koncentracija trombocitov < 50 x 10 ⁹ /l	1. Prekinite zdravljenje z zdravilom Imatinib Synthon, dokler ni ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l in koncentracija trombocitov ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Spet začnite zdravljenje z zdravilom Imatinib Synthon z odmerkom 600 mg. 3. Če se pojavita ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l in/ali koncentracija trombocitov < 50 x 10 ⁹ /l ponovite točko 1 in spet začnite zdravljenje z zdravilom Imatinib Synthon z zmanjšanim odmerkom 400 mg.
ANC = absolutno število nevtrofilcev (<i>absolute neutrophil count</i>) ^a do katere pride po najmanj 1 mesecu zdravljenja		

Posebne skupine bolnikov

Uporaba v pediatriji: 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 in s HES/CEL je zelo malo.

Varnost in učinkovitost uporabe imatiniba pri otrocih, ki imajo MDS/MPD, DFSP 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.

Okvara jeter: Imatinib se presnavlja predvsem v jetrih. Bolniki z blago, zmerno ali hudo 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 disfunkcije jeter:

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

IULN = zgornja meja normalnih vrednosti, specifična za ustanovo

AST = aspartat-aminotransferaza

Okvara ledvic: Bolniki s poslabšanim 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 ljudje: 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 ljudeh niso potrebna posebna priporočila glede odmerjanja.

4.3 Kontraindikacije

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

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

Sočasna uporaba zdravila Imatinib Synthon in zdravil, ki inducirajo CYP3A4 (na primer deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital ali *Hypericum perforatum*, znan tudi kot šentjanževka), lahko pomembno zmanjša izpostavljenost zdravilu Imatinib Synthon, 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 Imatinib Synthon prejemali 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 % Imatinib Synthon se 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 gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji (GIST - *gastrointestinal stromal tumour*) metastaze v jetrih, ki lahko povzročijo okvaro jeter.

Pri uporabi imatiniba so opažali primere poškodb jeter, vključno z odpovedjo in nekrozo jeter. Pri uporabi imatiniba v kombinaciji z visokoodmernimi kemoterapevtskimi režimi so ugotavljali zvečanje obsega hudih neželenih učinkov na jetrih. Kadar se imatinib uporablja v kombinaciji s kemoterapevtskimi režimi, pri katerih je znana povezava s poslabšanjem delovanja 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 pojavu hude retence tekočine (plevralni izliv, edemi, pljučni edem, ascites, površinski edem). Bolnike je zato zelo priporočljivo 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. Pri bolnikih s poslabšanim delovanjem srca je zato potrebna previdnost.

Srčni bolniki

Srčne bolnike, bolnike z dejavniki tveganja za odpoved srca ali bolnike z anamnezo ledvične odpovedi je potrebno 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) 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, 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/kronično eozinofilno levkemijo (CEL - *chronic eosinophilic leukaemia*) pred uvedbo zdravljenja pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem.

Mielodisplastične/mieloproliferativne bolezni s preureditvijo gena za receptor za rastni faktor iz trombocitov (PDGFR - *platelet derived growth factor receptor*) so lahko povezane z velikimi koncentracijami eozinofilcev. Zato je pri bolnikih s HES/CEL in bolnikih z velikimi koncentracijami eozinofilcev v povezavi z mielodisplastičnimi/mieloproliferativnimi boleznimi (MDS/MPD - *myelodysplastic/myeloproliferative diseases*) 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.

Gastrointestinalne krvavitve

V študiji pri bolnikih z neresektabilnimi in/ali metastatskimi GIST so poročali tako o gastrointestinalnih kot o intratumorskih krvavitvah (glejte poglavje 4.8). Na podlagi razpoložljivih podatkov niso ugotovili nikakršnih predispozicijskih dejavnikov (na primer velikost tumorja, lokacija tumorja, motnje koagulacije), ki bi pri bolnikih z GIST povečali tveganje za pojav 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.

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 zdravilom Imatinib Synthron.

Sindrom tumorske lize

Zaradi možnosti, da pride do sindroma tumorske lize (TLS - *tumour lysis syndrome*), je pred začetkom zdravljenja z zdravilom Imatinib Synthron priporočeno odpraviti klinično pomembno dehidriranost in povišano 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 BCR-ABL tirozin-kinaze. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali fulminantnega hepatitisa in posledično do presaditve jeter ali smrtnega izida.

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

Laboratorijske preiskave

Med zdravljenjem z zdravilom Imatinib Synthron je treba redno opravljati kompletne hemograme. Zdravljenje bolnikov s KML z Imatinib Synthron 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 zdravilom Imatinib Synthron lahko prekinemo ali odmerek zmanjšamo, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Pri bolnikih, ki dobivajo zdravilo Imatinib Synthron, je treba redno spremljati delovanje jeter (vrednosti aminotransferaze, bilirubina, alkalne fosfataze).

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 okvaro ledvic naj prejmejo najmanjši priporočeni začetni odmerek. Pri zdravljenju bolnikov s hudo okvaro 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. Dolgoročni učinki na rast pri dolgotrajni uporabi imatiniba pri otrocih niso znani. Zato je pri otrocih, ki prejema imatinib, priporočeno natančno spremljanje njihove rasti (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinkovine, ki lahko zvečajo plazemske koncentracije imatiniba:

Snovi, ki zavirajo aktivnost izoenzima CYP3A4 citokroma P450 (na primer zaviralci proteaze, kot so indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azolni antimikotiki vključno s ketokonazolom, itrokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom; določenimi makrolidi kot so eritromicin, klaritromicin in telitromicin), bi lahko zmanjševale presnovo in zvečevale 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 enkratnim odmerkom ketokonazola (zaviralec CYP3A4). Pri uporabi zdravila Imatinib Synthron 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 Imatinib Synthron in s tem potencialno povečajo tveganje za neuspešnost zdravljenja. Predzdravljenje z večkratnimi odmerki rifampicina 600 mg, ki jim je sledil en 400-miligramski odmerek Imatinib Synthron, 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 Imatinib Synthron, sočasno pa so jemali tudi antiepileptična zdravila, ki inducirajo encime (EIAEDs - *enzyme-inducing anti-epileptic drugs*). Taka zdravila so karbamazepin, okskarbazepin in fenitoin. Pri teh bolnikih se je AUC imatiniba v plazmi zmanjšala 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 Synthron** 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 zdravila Imatinib Synthron skupaj s substrati CYP3A4 z ozko terapevtsko širino (na primer s ciklosporinom, pimoizidom, takrolimusom, sirolimusom, ergotaminom, diergotaminom, fentaniolom, alfentaniolom, terfenadinom, borteomibom, docetakselom in kinidinom) priporočljiva previdnost. Imatinib Synthron lahko zveča plazemske koncentracije drugih zdravil, ki jih presnavlja CYP3A4 (na primer triazolo-benzodiazepinov, dihidropiridinskih zaviralcev 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 Synthron 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 povečali 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 Synthron zavira O-glukuronidacijo paracetamola z vrednostjo K_i 58,5 mikromolov/l. Tega zaviranja po uporabi Imatinib Synthron v odmerku 400 mg in paracetamola v odmerku 1000 mg *in vivo* niso opažali. Večjih odmerkov imatiniba in paracetamola niso proučevali.

Zato je pri sočasni uporabi velikih odmerkov zdravila Imatinib Synthron in paracetamola potrebna previdnost.

Pri bolnikih, ki so po tiroidektomiji prejeli levotiroksin, je lahko ob sočasni uporabi Imatinib Synthona 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 Imatinib Synthona in kemoterapije pri bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo, s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+ ALL - *Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukaemia*) obstajajo (glejte poglavje 5.1), pa interakcije med imatinibom in posameznimi kemoterapevtskimi režimi 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 zdravila Imatinib Synthona 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 uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi imatiniba pri nosečnicah je malo. Vendar so študije na živalih pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3), možno tveganje za plod pa ni znano. Zdravila Imatinib Synthona ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če je to 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 imatinibu in presnovku (~10 % terapevtskega odmerka). Ker pa učinki izpostavljenosti dojenčka majhnim odmerkom imatiniba niso znani, 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 bi dobivali Imatinib Synthona, z namenom preučitve vpliva zdravila na plodnost in na gametogenezo. Bolniki, ki jih skrbi glede njihove plodnosti v času zdravljenja z zdravilom Imatinib Synthona, naj se posvetujejo s svojim zdravnikom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Bolnikom je treba razložiti, da lahko med zdravljenjem z imatinibom doživijo neželene učinke, na primer omotičnost, zamegljen vid ali somnolenco. 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 sočasnim dajanjem številnih zdravil.

V kliničnih preskušanjih pri 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.

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 hude 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 Imatinib Synthron.

Kadar so imatinib uporabljali v kombinaciji z visokoodmernimi kemoterapevtskimi režimi pri bolnikih s Ph⁺ ALL, je prišlo do prehodne toksičnosti za jetra v obliki zvišanja vrednosti 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 "retenca tekočine". Te reakcije lahko navadno zdravimo z začasno ukinitvijo Imatinib Synthron, z diuretiki in drugimi ustreznimi podpornimi negovalnimi ukrepi. Vendar so nekatere od teh reakcij lahko hude 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 Preglednica neželenih učinkov

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
<i>pogostnost neznana:</i>	reaktivacija hepatitisa B*
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
<i>redki:</i>	sindrom tumorske lize
<i>pogostnost neznana:</i>	krvavitev iz tumorja/nekroza tumorja*

Bolezni imunskega sistema	
<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
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 ³
<i>pogosti:</i>	omotičnost, 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>	vertoglavica, 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 bolezni⁵	
<i>pogosti:</i>	navali rdečice, krvavitev
<i>občasni:</i>	hipertenzija, 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 ⁶ , bolečine v žrelu in grlu, vnetje žrela

<i>redki:</i>	plevritična bolečina, pljučna fibroza, pljučna hipertenzija, pljučna krvavitev
<i>pogostnost neznana:</i>	akutna respiratorna odpoved ^{10*} , intersticijska pljučna bolezen*
Bolezni prebavil	
<i>zelo pogosti:</i>	navzea, driska, bruhanje, dispepsija, bolečine v trebuhu ⁷
<i>pogosti:</i>	flatulenca, napihnjen trebuh, gastroezofagealni refluks, obstipacija (zaprtje), 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 črevesja
<i>pogostnost neznana:</i>	ileus/zapora črevesja*, gastrointestinalna perforacija*, divertikulitis*, žilne ektazije antruma želodca (GAVE)*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
<i>pogosti:</i>	zvišane 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 potenje, urtikarija, ekhimoza, povečana nagnjenost k nastanku podplutb, hipotrihoza, hipopigmentacija kože, ekfoliativni dermatitis, oniholiza, folikulitis, petehije, psoriaza, purpura, hiperpigmentacija kože, bulozne erupcije
<i>redki:</i>	akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza (Sweetov sindrom), sprememba barve nohtov, angionevrotični edem, mehurčkast izpuščaj, multiformni eritem, levkocitoklastični vaskulitis, Stevens-Johnsonov sindrom, akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP)
<i>pogostnost neznana:</i>	sindrom palmoplantarne eritrodisestezijske*, lihenoidna keratoza*, lichen planus*, toksična epidermalna nekroliza*, izpuščaj zaradi zdravila z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i>)*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
<i>zelo pogosti:</i>	mišični spazmi in krči, mišično-skeletne bolečine, vključno z mialgijo, artralgijsko in bolečinami v kosteh ⁹
<i>pogosti:</i>	otekanje sklepov
<i>občasni:</i>	okorelost sklepov in mišic
<i>redki:</i>	oslabelelost mišic, artritis, rabdomioliza/miopatija
<i>pogostnost neznana:</i>	avaskularna nekroza/nekroza kolka*, 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 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

¹ O pljučnici so najpogosteje poročali pri bolnikih s transformacijo KML in pri bolnikih z GIST.

² 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).

³ Glavobol je bil najpogostejši pri bolnikih z GIST.

⁴ Dogodke v zvezi s srcem, vključno s kongestivnim popuščanjem srca, so na podlagi enote bolnik-leto pogosteje opazili pri bolnikih s transformacijo KML kot pri bolnikih s kroničnim potekom KML.

⁵ 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 (KML-AP in KML-BC).

⁶ O plevralnem izlivu so pogosteje poročali pri bolnikih z GIST in 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.

⁷ Bolečine v trebuhu in krvavitev iz prebavil so najpogosteje opazili 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 opazili pri bolnikih s KML kot pri bolnikih z GIST.

¹⁰ Poročali so o primerih s smrtnim izidom pri bolnikih z napredovalo boleznijo, s hudimi okužbami, hudo nevtropenijo in z drugimi resnimi spremljajočimi stanji.

O teh vrstah neželenih učinkov so poročali večinoma v okviru izkušenj v obdobju trženja zdravila z zdravilom Imatinib Synthron. To vključuje tako spontano sporočene primere kot tudi hude 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.

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. Mediano 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 Imatinib Synthron, 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 vključujejo nevtropenijo, trombocitopenijo in anemijo. Te se običajno pojavijo v prvih nekaj mesecih zdravljenja.

Biokemija

Pri bolnikih s KML so opazili močno zvišanje vrednosti aminotransferaz (< 5 %) ali bilirubina (< 1 %). Navadno so to urejali z zmanjšanjem odmerka ali s prekinitvijo zdravljenja (mediano trajanje teh epizod je bilo približno en teden). Zaradi jetrnih laboratorijskih nenormalnosti so zdravljenje trajno prekinili pri manj kot 1 % bolnikov s KML.

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj z odmerki, večjimi od priporočenih terapevtskih, ni veliko. V literaturi in spontano so poročali o posameznih primerih prevelikega odmerjanja Imatinib Synthron. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika opazovati in mu nuditi ustrezno simptomatsko 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 mg do 1600 mg (trajanje zdravljenja od 1 do 10 dni): navzea, bruhanje, driska, izpuščaji, eritem, edemi, otekanje, utrujenost, mišični spazmi, trombocitopenija, pancitopenija, bolečine v trebuhu, glavobol, zmanjšan tek.

Odmerki od 1800 mg do 3200 mg (tudi do 3200 mg na dan, 6 dni): oslabelost, mialgija, zvišana vrednost kreatin-kinaze, zvišana vrednost 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, zmanjšane koncentracije nevtrofilcev in zvišanja vrednosti aminotransferaz.

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

Pediatrična populacija

Pri enem 3 leta starem dečku, ki je bil izpostavljen enkratnemu 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 zmanjšane števila 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: 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 (SCF - *stem cell factor*), 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 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, pa tudi pri svežih limfatičnih 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. 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 uravnano 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. 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 fazi blastne krize bolezni. 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 predhodno prejelo 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, in je preostalih 223 bolnikov začelo zdravljenje s 600 mg.

Primarna učinkovitostna spremenljivka je bila stopnja hematološkega odziva, opisana bodisi kot popolni hematološki odziv, kot odsotnost dokazov levkemije ali kot vrnitev v kronično fazo KML 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). 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 medianega preživetja predhodno nezdravljenih in predhodno zdravljenih bolnikov je bila 7,7 oziroma 4,7 meseca.

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

Preglednica 2 Odziv pri odraslih bolnikih s KML v kliničnih študijah

	Študija 0102 podatki pri 38 mesecih mieloidna blastna kriza ($n=260$)
	% bolnikov (IZ ₉₅ %)
Hematološki odziv ¹ popolni hematološki odziv (CHR) nobenih znakov levkemije (NEL) vrnitev v kronično fazo (RTC)	31 % (25,2-36,8) 8 % 5 % 18 %
Pomemben citogenetični odziv (MCyR) ² popoln (CCyR) (potrjen ³) [95 % IZ] delen (PCyR)	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 0102(<i>complete haematological response</i>): [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 (<i>no evidence of leukaemia</i>): enaki kriteriji kot za CHR, a ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ in trombociti $\geq 20 \times 10^9/l$ (0102). RTC (<i>return to chronic phase</i>): < 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 (0102). BM (<i>bone marrow</i>) = kostni mozeg, PB (<i>peripheral blood</i>)= 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: 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 predhodno močno zdravljenih bolnikov,

saj jih je pred začetkom preskušanja 46 % prejelo presaditev kostnega mozga, 73 % pa kemoterapijo z več zdravili. Bolniki so bili zdravljeni z odmerki imatiniba 260 mg/m²/dan (n=5), 340 mg/m²/dan (n=9), 440 mg/m²/dan (n=7) in 570 mg/m²/dan (n=5). Od 9 bolnikov s kronično fazo KML in razpoložljivimi citogenetičnimi podatki so 4 (44 %) in 3 (33 %) bolniki dosegli popolni oziroma delni citogenetični odziv pri 77-odstotni stopnji pomembnega citogenetičnega odziva (MCyR - *major cytogenetic response*).

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 prekinitev; 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 (CHR) 78 % po 8 tednih zdravljenja. Ob veliki stopnji popolnega hematološkega odziva je prišlo tudi do popolnega citogenetičnega odziva (CCyR - *complete cytogenetic response*) v 65 %, kar je primerljivo z zabeleženimi rezultati pri odraslih. Poleg tega so zabeležili tudi delen citogenetični odziv (PCyR - *partial cytogenetic response*) pri 16 % bolnikov ob 81 % s pomembnim citogenetičnim odzivom (MCyR). Večina bolnikov, ki je dosegla popolni citogenetični odziv, ga je dosegla med 3. in 10. mesecem z medianim 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 podskupine pediatrične populacije s kronično mieloično levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia (s translokacijo bcr-abl) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Klinične študije pri Ph+ ALL

Novo odkrita Ph+ ALL: V kontrolirani študiji (ADE10) imatiniba v primerjavi z indukcijo s kemoterapijo pri 55 bolnikih z 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 skupini, zdravljeni s kemoterapijo po 2 tednih zdravljenja (p=0,02). Vsi bolniki so prejeli imatinib inkonsolidacijsko kemoterapijo po indukciji (glejte preglednico 3). Ravni transkriptov bcr-abl so bile po 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 3) 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*) pogosto presegala 1 leto in sta bila daljša kot pri zgodovinskih kontrolah (DFS p<0,001; OS p<0,0001).

Preglednica 3 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
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	
indukcijskokonsolidacijsko 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

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

Pediatrični bolniki: V odprto, nerandomizirano, multicentrično študijo faze III z oznako I2301 in z zaporednimi kohortami so vključili skupno 93 otrok, mladostnikov in mladih odraslih (starih od 1 do 22 let) s Ph+ ALL in jih zdravili z 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 zgodnejši, tako da je bila v 1. kohorti intenzivnost zdravljenja z imatinibom, 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 4 Kemoterapevtske sheme, uporabljene v kombinaciji z imatinibom v študiji I2301

1. konsolidacijski blok (3 tedne)	VP-16 (100 mg/m ² /dan, i.v.): 1.-5. dan ifosfamid (1,8 g/m ² /dan, i.v.): 1.-5. dan MESNA (360 mg/m ² /odmerek vsake 3 ure, x 8 odmerkov/dan, i.v.): 1.-5. dan G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 6.-15. dan oziroma do ANC > 1500 po doseženem najnižjem številu i.t. metotreksat (prilagojen na starost): SAMO 1. dan trojno i.t. zdravljenje (prilagojeno na starost): 8. in 15. dan
-----------------------------------	---

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

vzdrževalno zdravljenje (8-tedenski ciklusi) 1.-4. cikel	MTX (5 g/m ² v času 24 ur, i.v.): 1. dan levkovorin (75 mg/m ² 36 ur po začetku, i.v.; 15 mg/m ² i.v. ali peroralno vsakih 6 ur x 6 odmerkov) iii: 2. in 3. dan trojno i.t. zdravljenje (prilagojeno na starost): 1. in 29. dan VCR (1,5 mg/m ² /dan, i.v.): 1. in 29. dan DEX (6 mg/m ² /dan, peroralno): 1.-5. dan in 29.-33. dan 6-MP (75 mg/m ² /dan, peroralno): 8.-28. dan metotreksat (20 mg/m ² /teden, peroralno): 8., 15. in 22. dan VP-16 (100 mg/m ² i.v.): 29.-33. dan CPM (300 mg/m ² i.v.): 29.-33. dan MESNA i.v.: 29.-33. dan G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 34.-43. dan
vzdrževalno zdravljenje (8-tedenski ciklusi) 5. cikel	obsevanje glave (samo 5. blok) 12 Gy v 8 frakcijah za vse bolnike, ki imajo ob postavitvi diagnoze CNS1 in CNS2 18 Gy v 10 frakcijah za bolnike, ki imajo ob postavitvi diagnoze CNS3 VCR (1,5 mg/m ² /dan, i.v.): 1. in 29. dan DEX (6 mg/m ² /dan, peroralno): 1.-5. dan in 29.-33. dan 6-MP (75 mg/m ² /dan, peroralno): 11.-56. dan (prekiniti 6-MP na 6.-10. dan obsevanja glave z začetkom štetja na 1. dan 5. ciklusa; ponovno začeti 6-MP na 1. dan po zaključenem obsevanju glave.) metotreksat (20 mg/m ² /teden, peroralno): 8., 15., 22., 29., 36., 43. in 50. dan
vzdrževalno zdravljenje (8-tedenski ciklusi) 6.-12. cikel	VCR (1,5 mg/m ² /dan, i.v.): 1. in 29. dan DEX (6 mg/m ² /dan, peroralno): 1.-5. dan in 29.-33. dan 6-MP (75 mg/m ² /dan, peroralno): 1.-56. dan metotreksat (20 mg/m ² /teden, peroralno): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43. in 50. dan

G-CSF = rastni dejavnik za granulocite (granulocyte colony stimulating factor), VP-16 = etopozid, MTX = metotreksat, i.v. = intravensko, s.c. = subkutano, i.t. = intratekalno, i.m. = intramuskularno, ARA-C = citarabin, CPM = ciklofosfamid, VCR = vinkristin, DEX = deksametazon, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E.Coli L-ASP = L-asparaginaza, PEG-ASP = PEG asparaginaza, MESNA= natrijev 2-merkaptotetan sulfonat, iii= 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 živlensko 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. 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 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 živlensko 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 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 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 meseci in 49 leti. Odrasli bolniki, o katerih so pisali v objavljeni literaturi, so bili zdravljeni z odmerki bodisi 400 mg (v 4 primerih) ali pa 800 mg (v 1 primeru) imatiniba dnevno. Pediatrični bolniki so prejeli 400 mg/m²/dan, pozneje se je odmerek povečal na 520 mg/m²/dan. Do odziva je prišlo pri petih (5) bolnikih, pri 3 do popolnega in pri 2 do delnega. Mediano trajanje zdravljenja v objavljeni literaturi se je gibalo od 4 tednov do več kot 20 mesecev. Translokacija t(17;22)(q22;q13) oziroma njen genski produkt sta bila prisotna pri skoraj vseh bolnikih z odzivom na zdravljenje z imatinibom.

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

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika imatiniba

Farmakokinetiko imatiniba so ovrednotili v območju odmerjanja od 25 mg 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 podaljšal 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 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, 7,5 oziroma 7,9 μ mol/l. Največje koncentracije imatiniba v plazmi bolnikov so 2–4 μ mol/l, zato je možna inhibicija presnove sočasno uporabljenih zdravil, 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 odmerjanja enkrat na dan. Zvečevanje povprečne AUC z večanjem odmerka je bilo po peroralnem dajanju linearno in sorazmerno odmerku v območju 25–1.000 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.

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 mg/m²/dan oziroma 340 mg/m²/dan 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/dan 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 prejema 260 mg/m² enkrat na dan (pri čemer odmerki ne presega 400 mg dnevno) ali 340 mg/m² enkrat na dan (pri čemer odmerki ne presega 600 mg dnevno) izpostavljenost imatinibu podobna kot pri odraslih bolnikih, ki prejema 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 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 zvišanje 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 z zvišanimi 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 zvišali vrednosti dušika sečnine v krvi (BUN - *blood urea nitrogen*) in kreatinina. Pri podganah so v 13-tedenski študiji pri odmerkih ≥ 6 mg/kg opazili 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 ugotovili odmerka brez opaženih neželenih učinkov (NOAEL - *no observed adverse effect level*). 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, so se pri odmerku 60 mg/kg, ki je približno enakovreden največjemu kliničnemu odmerku 800 mg/dan,

izračunanemu na podlagi telesne površine, zmanjšali 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 F_1 se je pri enakem odmerku povprečna telesna masa zmanjšala od skotitve do terminalnega žrtvovanja, število legel, ki so dosegla kriterij za ločitev prepucija, pa se je rahlo zmanjšalo. Plodnost F_1 ni bila prizadeta, pač pa se je pri odmerku 45 mg/kg/dan povečalo število resorpcij in zmanjšalo število za življenje sposobnih plodov. Odmerek brez opaženega učinka (NOEL - *no observed effect level*) tako na samice-matere kot na generacijo F_1 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 dajanje imanitiba v odmerkih 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 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.

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

6 FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

brezvodni koloidni silicijev dioksid
mikrokristalna celuloza (E460)
krospovidon
hipromeloza (E464)
magnezijev stearat (E572)

Obloga tablete:

polivinilalkohol (E1203)
makrogol 3350 (E1521)
smukec (E553b)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Imatinib Synthron 100 mg:
pretisni omoti iz PVC/aluminija
pretisni omoti iz PVC/PE/PVDC/aluminija

Zdravilo Imatinib Synthron 400 mg:
pretisni omoti iz PVC/PE/PVDC/aluminija

100 mg: 20, 30, 60, 90, 100, 120 ali 180 filmsko obloženih tablet; bolnišnično pakiranje 20 x 1, 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 100 x 1, 120 x 1 ali 180 x 1 filmsko obloženih tablet za enkratni odmerek

400 mg: 10, 20, 30, 60 ali 90 filmsko obloženih tablet; bolnišnično pakiranje 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 60 x 1 ali 90 x 1 filmsko obloženih tablet za enkratni odmerek

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7 IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Synthon B.V.
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Nizozemska

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

H/13/00764/001-038

9 DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29.11.2013

10 DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

30. 11. 2016