

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

- ▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Alvotinib® 100 mg, film tablete

Alvotinib® 400 mg, film tablete

INN: imatinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Alvotinib 100 mg: jedna film tableta sadrži 100 mg imatiniba (u obliku imatinib-mesilata).

Alvotinib 400 mg: jedna film tableta sadrži 400 mg imatiniba (u obliku imatinib-mesilata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Alvotinib, 100 mg, film tableta: okrugle film tablete tamno žute do smeđenarandžaste boje sa utisnutom podeonom crtom na jednoj strani i utisnutom oznakom "100" na drugoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

Alvotinib, 400 mg, film tableta: duguljaste film tablete tamno žute do smeđenarandžaste boje sa utisnutom podeonom crtom na jednoj strani i utisnutom oznakom "400" na drugoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Alvotinib je indikovano u tretmanu:

- odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa novodijagnostifikovanom Filadelfija hromozom (bcr-abl) pozitivnom (Ph⁺) hroničnom mijeloidnom leukemijom (CML, *eng.* chronic myeloid leukaemia) za koju se transplantacija koštane srži ne smatra prvom linijom terapije.
- odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa Ph⁺ CML u hroničnoj fazi nakon neuspeha interferon-alfa terapije, ili u ubrzanoj fazi ili blastnoj krizi.
- odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa novodijagnostikovanom Filadelfija hromozom pozitivnom akutnom limfoblastnom leukemijom (Ph⁺ ALL, *eng.* acute lymphoblastic leukaemia) zajedno sa hemioterapijom.
- odraslih pacijenata sa relapsnom ili refraktarnom Ph⁺ ALL kao monoterapija.

- odraslih pacijenata sa mijelodisplastičnom/mijeloproliferativnom bolešću (MDS/MPD, *eng. myelodysplastic/myeloproliferative diseases*) povezanom sa rearanžiranjem gena za receptore za trombocitni faktor rasta (PDGFR, *eng. platelet derived growth factor receptor*).
- odraslih pacijenata sa uznapredovalim hipereozinofilnim sindromom i/ili hroničnom eozinofilnom leukemijom (CEL, *eng. chronic eosinophilic leukaemia*) sa FIP1L1-PDGFR α .

Efekat leka Alvetinib na ishod transplantacije koštane srži nije utvrđen.

Lek Alvetinib je takođe indikovano u:

- terapiji odraslih pacijenata sa Kit (CD117) pozitivnim neresektabilnim i/ili metastatskim malignim gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST, *eng. gastrointestinal stromal tumours*).
- adjuvantnoj terapiji odraslih pacijenata koji su pod značajnim rizikom od relapsa nakon resekcije Kit (CD117) pozitivnog gastrointestinalnog stromalnog tumora (GIST). Pacijenti koji imaju nizak ili veoma nizak rizik od rekurencije ne treba da primaju adjuvantnu terapiju.
- terapiji odraslih pacijenata sa neresektabilnim dermatofibrosarkomom protuberans (DFSP, *eng. dermatofibrosarcoma protuberans*) i odraslih pacijenata sa rekurentnim i/ili metastatskim DFSP kod kojih nije moguća operacija.

Kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata, efikasnost leka Alvetinib se zasniva na ukupnoj hematološkoj i citogenetskoj stopi odgovora i preživljavanja bez progresije bolesti u CML, na hematološkoj i citogenetskoj stopi odgovora u Ph+ALL, MDS/MPD, na hematološkoj stopi odgovora kod HES/CEL i na objektivnoj stopi odgovora kod odraslih pacijenata sa neresektabilnim i/ili metastatskim GIST i DFSP i preživljavanju bez ponovnog javljanja bolesti kod adjuvantnog GIST. Iskustvo u primeni leka Alvetinib kod pacijenata sa MDS/MPD udruženim sa rearanžiranjem gena za PDGFR je veoma ograničeno (videti odeljak 5.1). Izuzev kod novodijagnostikovane hronične faze CML, ne postoje kontrolisane studije koje pokazuju kliničku korist ili povećano preživljavanje kod ovih bolesti.

4.2. Doziranje i način primene

Terapiju treba da započne lekar koji ima iskustva u terapiji pacijenata sa hematološkim malignitetima i malignim sarkomima.

Propisanu dozu treba primeniti oralno, uz obrok i sa velikom čašom vode, kako bi se smanjio rizik od iritacije gastrointestinalnog trakta. Doze od 400 mg ili 600 mg primenjuju se jednom dnevno, dok dnevnu dozu od 800 mg treba primeniti podeljeno u dve doze od po 400 mg, ujutro i uveče.

Za bolesnike (decu) koji ne mogu da gutaju film tablete se mogu rastvoriti u čaši obične vode ili soka od jabuke. Potreban broj tableta bi trebalo staviti u napitak odgovarajuće zapremine (približno 50 mL za tabletu od 100 mg i 200 mL za tabletu od 400 mg) i promešati kašikom. Rastvor bi trebalo odmah popiti nakon kompletnog rastvaranja tableta.

Doziranje kod odraslih pacijenata sa CML

Preporučena doza leka imatinib je 400 mg/dan za odrasle pacijente u hroničnoj fazi CML. Hronična faza CML postoje kada su prisutni svi navedeni kriterijumi: blastociti < 15% u krvi i kostnoj srži, bazofili u perifernoj krvi < 20%, trombociti > 100 x 10⁹/L.

Preporučena doza leka Alvetinib je 600 mg/dan za odrasle pacijente u ubrzanj fazi. Ubrzana faza se definiše prisustvom bilo kog od navedenih kriterijuma: blastociti \geq 15% ali < 30% u krvi ili kostnoj srži, blastociti plus promijelociti \geq 30% u krvi ili kostnoj srži (pod uslovom da blastocita ima < 30%), bazofili u perifernoj krvi \geq 20%, trombociti < 100 x 10⁹/L nevezano za terapiju.

Preporučena doza leka Alvetinib je 600 mg/dan kod odraslih pacijenata u blastnoj krizi. Blastna kriza se definiše kao prisustvo \geq 30% blastocita u krvi ili kostnoj srži ili ekstramedularna bolest osim

hepatosplenomegalije.

Trajanje terapije: u kliničkim studijama, lečenje lekom Alvetinib je nastavljeno do progresije bolesti. Nisu ispitivani efekti prekida terapije posle postizanja kompletnog citogenetskog odgovora.

Povećanje doze od 400 mg do 600 mg ili 800 mg kod pacijenata u hroničnoj fazi bolesti, ili od 600 mg do maksimalne doze od 800 mg/dan (400 mg dva puta dnevno) može se razmotriti kod pacijenata u ubrzanju fazi ili blastnoj krizi u odsustvu teških neželjenih reakcija na lek i teške, za leukemiju nepovezane, neutropenije ili trombocitopenije u sledećim okolnostima: progresija bolesti (u bilo koje doba); neuspeh u postizanju zadovoljavajućeg hematološkog odgovora posle najmanje 3 meseca lečenja; neuspeh u postizanju citogenetskog odgovora posle 12 meseci lečenja ili gubitak prethodno postignutog hematološkog i/ili citogenetskog odgovora. Pacijente treba pažljivo pratiti nakon povećanja doze s obzirom na mogućnost povećanja incidence neželjenih reakcija pri višim dozama.

Doziranje kod dece sa CML

Doziranje kod dece treba podesiti prema telesnoj površini (mg/m^2). Doza od $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ dnevno se preporučuje za decu u hroničnoj fazi CML i uznapredovaloj fazi CML (pri tome se ne sme preći ukupna doza od 800 mg). Lek se može dati u vidu jedne dnevne doze ili alternativno dnevna doza se može podeliti u dve doze –ujutro i uveče. Preporuka za doziranje, za sada, zasnovaju se na podacima dobijenim na malom broju pedijatrijskih pacijenata (videti odeljak 5.1 i 5.2). Ne postoji iskustvo sa primenom leka kod dece mlađe od 2 godine.

Povećanje doze od $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ dnevno do $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ dnevno (a da se ne pređe ukupna doza od 800 mg) može se razmotriti kod dece u odsustvu teških neželjenih reakcija na lek i bez teške, sa leukemijom nepovezane, neutropenije ili trombocitopenije, u sledećim okolnostima: progresija bolesti (u bilo koje vreme); neuspeh u postizanju zadovoljavajućeg hematološkog odgovora posle najmanje 3 meseca lečenja; neuspeh u postizanju citogenetskog odgovora posle 12 meseci lečenja; gubitak prethodno postignutog hematološkog i/ili citogenetskog odgovora. Pacijente treba pažljivo pratiti nakon povećavanja doze s obzirom na mogućnost povećanja incidence neželjenih reakcija pri višim dozama.

Doziranje kod odraslih pacijenata sa Ph+ ALL

Preporučena doza leka Alvetinib je 600 mg/dan za odrasle pacijente sa Ph+ ALL. Hematolozi, eksperti u lečenju ove bolesti treba da vrše nadzor nad terapijom u svim fazama lečenja.

Raspored lečenja: Na osnovu postojećih podataka, pokazano je da je Alvetinib efikasan i bezbedan kad se primeni u dozi od 600 mg/dan u kombinaciji sa hemioterapijom u fazi indukcije, konsolidacije i fazi održavanja hemioterapije (videti odeljak 5.1) kod odraslih pacijenata sa novodijagnostikovanom Ph+ ALL. Trajanje terapije lekom Alvetinib može da varira u zavisnosti od izabranog programa lečenja, ali je generalno duže lečenje lekom Alvetinib daje bolje rezultate.

Kod odraslih pacijenata sa relapsom ili refraktarnom Ph+ ALL monoterapija lekom Alvetinib u dozi od 600 mg/dan je bezbedna, efikasna i može se davati sve do pojave progresije bolesti.

Doziranje za Ph+ ALL kod dece

Doziranje kod dece bi trebalo da bude bazirano na osnovu telesne površine (mg/m^2). Preporučena doza leka Alvetinib je $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ za pacijente sa Ph+ ALL (ne sme da prelazi ukupnu dozu od 600 mg).

Doziranje za MDS/MPD

Preporučena doza leka Alvetinib je 400 mg/dan za odrasle pacijente sa MDS/MPD.

Trajanje terapije: u jedinom do danas sprovedenom kliničkom ispitivanju, lečenje lekom Alvetinib je nastavljeno do progresije bolesti (videti odeljak 5.1). U vreme analize, medijana dužine lečenja iznosila je 47 meseci (24 dana – 60 meseci).

Doziranje kod pacijenta sa HES/CEL

Preporučena doza leka Alvetinib je 100 mg/dan za odrasle pacijente sa HES/CEL.

Povećanje doze od 100 mg do 400 mg može se razmotriti, u odsustvu neželjenih reakcija na lek, ukoliko se procenom ustanovi da je odgovor pacijenta na terapiju nedovoljan.

Lečenje treba nastaviti dokle god pacijent ima koristi od lečenja.

Doziranje za GIST

Preporučena doza leka Alvetinib je 400 mg/dan kod odraslih pacijenata sa neoperabilnim i/ili metastatskim malignim GIST.

Postoje ograničeni podaci o efektima povećanja doze sa 400 mg do 600 mg ili 800 mg kod pacijenata kod kojih je došlo do progresije pri nižim dozama (videti odeljak 5.1).

Trajanje terapije: u kliničkim ispitivanjima na pacijentima sa GIST, lečenje lekom Alvetinib je nastavljeno do progresije bolesti. U vreme analize, medijana dužine lečenja bila je 7 meseci (7 dana do 13 meseci). Efekti prekida terapije posle postizanja terapijskog odgovara nisu ispitani.

Preporučena doza leka Alvetinib je 400 mg/dan kao adjuvantne terapije odraslih pacijenata nakon resekcije GIST je 400 mg na dan. Optimalno trajanje terapije još uvek nije ustanovljeno. Lečenje u kliničkoj studiji koje podržava ovu indikaciju trajalo je 36 meseci (videti odeljak 5.1).

Doziranje kod pacijenata sa DFSP

Preporučena doza leka Alvetinib je 800 mg/dan kod odraslih pacijenata sa DFSP.

Podešavanje doze kod neželjenih reakcija

Nehematološke neželjene reakcije

Ukoliko pri primeni leka Alvetinib dođe do razvoja teške nehematološke neželjene reakcije, lečenje se mora prekinuti sve dok ne dođe do razrešenja datog događaja. Posle toga, lečenje se može nastaviti, ukoliko je potrebno u zavisnosti od početne težine neželjenog dejstva.

Ukoliko dođe do povećanja bilirubina $> 3 \times$ utvrđena gornja granica (institutional upper limit of normal-IULN) ili transaminaze jetre $> 5 \times$ IULN, treba prekinuti primenu leka Alvetinib dok se nivo bilirubina ne vrati na $< 1,5 \times$ IULN, a nivoi transaminaza do $< 2,5 \times$ IULN. Posle toga lečenje lekom Alvetinib se može nastaviti, ali sa manjom dnevnom dozom leka. Kod odraslih, dozu treba da smanjiti sa 400 mg na 300 mg ili sa 600 mg na 400 mg, ili sa 800 mg na 600 mg, a kod dece sa 340 do 260 mg/m²/dan.

Hematološke neželjene reakcije

U slučaju teške neutropenije i trombocitopenije preporučuje se smanjenje doze ili prekid lečenja kako je naznačeno u tabeli dole.

Podešavanje doze u slučaju razvoja neutropenije i trombocitopenije:

HES/CEL (početna doza 100 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/L$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/L$	1. Prekinuti lečenje lekom Alvetinib sve dok ANC ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/L$, a trombociti $\geq 75 \times 10^9/L$ 2. Nastaviti lečenje prethodnom dozom leka Alvetinib (tj. pre teške neželjene reakcije).
Hronična faza CML, MDS/MPD i GIST (početna doza 400 mg) HES/CEL (pri dozi od 400 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/L$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/L$	1. Prekinuti lečenje lekom Alvetinib sve dok ANC ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/L$, a trombociti $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Nastaviti lečenje prethodnom dozom leka Alvetinib prethodnom dozom (pre teške

		<p>neželjene reakcije).</p> <p>3. U slučaju rekurencije ANC < $1,0 \times 10^9/L$ i/ili trombociti < $50 \times 10^9/L$, ponoviti korak 1 i nastaviti lečenje lekom Alvetinib u manjoj dozi od 300 mg.</p>
Hronična faza CML kod pedijatrijskih pacijenata (pri dozi 340 mg/m ²)	ANC < $1,0 \times 10^9/L$ i/ili trombociti < $50 \times 10^9/L$	<p>1. Prekinuti lečenje lekom Alvetinib sve dok ANC ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/L$, a trombociti $\geq 75 \times 10^9/L$.</p> <p>2. Nastaviti lečenje prethodnom dozom leka Alvetinib (pre teške neželjene reakcije).</p> <p>3. U slučaju rekurencije ANC < $1,0 \times 10^9/L$ i/ili trombociti < $50 \times 10^9/L$, ponoviti korak 1 i nastaviti lečenje lekom Alvetinib sa smanjenom dozom od 260 mg/m².</p>
Ubrzana faza CML i blastna kriza i Ph+ ALL (početna doza 600 mg)	^a ANC < $0,5 \times 10^9/L$ i/ili trombociti < $10 \times 10^9/L$	<p>1. Proveriti da li je citopenija izazvana leukemijom (aspiracija srži ili biopsija).</p> <p>2. Ako citopenija nije povezana s leukemijom, smanjiti dozu leka Alvetinib na 400 mg.</p> <p>3. Ako citopenija perzistira 2 nedelje, smanjiti dalje dozu na 300 mg.</p> <p>4. Ako citopenija perzistira 4 nedelje, a i dalje nije povezana sa leukemijom, prekinuti lečenje lekom Alvetinib sve dok ANC ne bude $\geq 1 \times 10^9/L$ a trombociti $\geq 20 \times 10^9/L$, potom nastaviti lečenje sa 300 mg.</p>
Ubrzana faza CML i blastna kriza kod pedijatrijskih pacijenata (početna doza 340 mg/m ²)	^a ANC < $0,5 \times 10^9/L$ i/ili trombociti < $10 \times 10^9/L$	<p>1. Proveriti da li je citopenija izazvana leukemijom (aspiracija srži ili biopsija).</p> <p>2. Ako citopenija nije povezana s leukemijom, redukovati dozu leka Alvetinib do 260 mg/m².</p> <p>3. Ako citopenija traje 2 nedelje, redukovati dalje do 200 mg/m².</p> <p>4. Ako citopenija traje 4 nedelje, a i dalje nije povezana sa leukemijom, prekinuti lečenje lekom Alvetinib sve dok ANC ne bude $\geq 1 \times 10^9/L$ a trombociti $\geq 20 \times 10^9/L$, potom nastaviti lečenje sa 200 mg/m².</p>
DFSP (pri dozi 800 mg)	ANC < $1,0 \times 10^9/L$ i/ili trombociti < $50 \times 10^9/L$	<p>1. Prekinuti lečenje lekom Alvetinib dok ANC ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/L$, a trombociti $\geq 75 \times 10^9/L$.</p> <p>2. Nastaviti lečenje lekom Alvetinib u dozi od 600 mg.</p> <p>3. U slučaju rekurencije ANC < $1,0 \times 10^9/L$ i/ili trombociti < $50 \times 10^9/L$, ponoviti korak 1 i nastaviti lečenje lekom Alvetinib u manjoj dozi od 400 mg/m².</p>
<p>ANC = apsolutni broj neutrofila</p> <p>^a javlja se nakon bar jednog meseca lečenja</p>		

Posebne populacije

Pedijatrijska primena: nema iskustava sa primenom leka Alvetinib kod dece sa CML mlađe od 2 godine sa Ph+ ALL ispod jedne godine starosti (videti odeljak 5.1). Iskustvo primene leka Alvetinib kod dece sa MDS/MPD, DFSP, GIST i HES/CEL je veoma ograničeno.

Bezbednosti i efikasnosti imatiniba kod dece mlađe od 18 godina sa MDS/MPD, DFSP, GIST i HES/CEL nije ustanovljena u kliničkim ispitivanjima. Trenutno dostupni podaci su objavljeni i sažeti u odeljku 5.1, ali se ne mogu date preporuke za doziranje ovoj populaciji pacijenata.

Insuficijencija jetre: Imatinib se većim delom metabolize u jetri. Pacijentima sa blagim, umerenim ili teškim poremećajem funkcije jetre treba dati najmanju preporučenu dozu od 400 mg dnevno. Ova doza se može smanjiti u slučaju slabog podnošenja leka (videti odeljke 4.4, 4.8. i 5.2.).

Klasifikacija disfunkcije jetre:

Disfunkcija jetre	Testovi funkcije jetre
Blaga	Ukupan bilirubin: = 1,5 ULN AST: > ULN (može biti normalan ili < ULN ako je ukupni bilirubin > ULN)
Umerena	Ukupni bilirubin: > 1,5 - 3,0 ULN AST: bilo koja
Teška	Ukupni bilirubin: > 3 - 10 ULN AST: bilo koja

ULN = gornja granica normalnog opsega za utvrđivanje stepena disfunkcije

AST= aspartat aminotransferaza

Insuficijencija bubrega: Pacijentima sa poremećajem funkcije bubrega ili pacijentima na dijalizi treba dati najmanju preporučenu dozu od 400 mg dnevno kao početnu dozu. Preporučuje se oprez kod ovih pacijenata. Doza se može smanjiti u slučaju lošeg podnošenja leka. Ako se primenjena doza dobro podnosi, može se povećati, ukoliko je izostao efekat leka (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Stariji pacijenti: Farmakokinetika imatiniba nije posebno ispitivana kod starijih osoba. U kliničkim ispitivanjima na odraslim pacijentima u koju je bilo uključeno preko 20% pacijenata starijih od 65 godina nisu uočene značajne razlike u farmakokinetici imatiniba u zavisnosti od godina starosti pacijenata. Nisu potrebne posebne preporuke za doziranje leka kod starijih osoba.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Kad se lek Alvetinib daje istovremeno sa drugim lekovima, postoji mogućnost za interakcije lekova. Treba biti oprezan kada se lek Alvetinib uzima sa inhibitorima proteaze, antifungicidnim azolima, određenim makrolidima (videti odeljak 4.5), CYP3A4 supstratima sa uskom terapijskom širinom (npr. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaksel, hinidin) ili varfarinom i drugim derivatima kumarina (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena imatiniba i lekova koji indukuju CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbiton ili *Hypericum perforatum*, poznat i kao kantarion) mogu značajno da smanje izloženost leku Alvetinib, potencijalno povećavajući rizik od terapijskog neuspeha. Stoga treba izbegavati istovremenu primenu jakih induktora CYP3A4 i imatiniba (videti odeljak 4.5).

Hipotiroidizam

Kod tireidektomisanih pacijenata na supstitucionoj terapiji levotiroksinom zabeleženi su klinički slučajevi hipotireoidizma tokom terapije lekom Alvetinib (videti odeljak 4.5). Nivo TSH kod ovih pacijenata treba pažljivo pratiti.

Hepatotoksičnost

Metabolizam leka Almotinib odvija se uglavnom preko jetre, a samo 13% izlučuje se preko bubrega. Kod pacijenata sa disfunkcijom jetre (blagom, umerenom ili teškom), perifernu krvnu sliku i jetrine enzime treba pažljivo pratiti (videti odeljke 4.2, 4.8 i 5.2). Treba napomenuti da se kod pacijenata koji boluju od GIST-a mogu javiti metastaze u jetri koje mogu dovesti do oštećenja jetre.

Slučajevi oštećenja jetre, uključujući insuficijenciju i nekrozu jetre, uočeni su kod primene imatiniba. Kad se imatinib kombinuje sa hemoterapijskim protokolima visokih doza uočava se povećanje teških hepatičnih reakcija. Kada se imatinib kombinuje u okviru hemoterapijskih protokola, za koje je poznato da su udruženi sa disfunkcijom jetre, funkciju jetre treba pažljivo pratiti (videti odeljak 4.5 i 4.8).

Retencija tečnosti

Pojave teške retencije tečnosti (pleuralna efuzija, edem, plućni edem, ascit, površinski edem) opisivani su u približno 2,5% novodijagnostikovanih pacijenata sa CML koji uzimaju lek Almotinib. Stoga se posebno preporučuje da se ti pacijenti redovno mere. Neočekivan i brz dobitak na težini treba pažljivo proveriti i po potrebi treba preduzeti odgovarajuće supurtivne i terapijske mere. U kliničkim ispitivanjima, postoji povećanje incidence ovih događaja kod starijih pacijenata i onih sa prethodnom istorijom srčane bolesti. Stoga treba ispoljiti oprez kod pacijenata sa srčanom disfunkcijom.

Pacijenti sa srčanom bolešću

Pacijente sa srčanom bolešću ili faktorima rizika za srčanu insuficijenciju ili sa bubrežnom insuficijencijom u anamnezi treba pažljivo pratiti, a bilo koje pacijente sa znakovima ili simptomima konzistentnim sa srčanom insuficijencijom treba pažljivo procenjivati i lečiti.

Kod pacijenata sa hipereozinofilnim sindromom (HES) gde je zahvaćeno i srce, izolovani slučajevi kardiogenog šoka/disfunkcije leve komore su bili udruženi sa uvođenjem imatiniba u terapiju. Zabeleženo je da je ovo stanje bilo reverzibilno davanjem sistemskih steroida, cirkulacijskih suportivnih mera uz privremen prekid terapije imatinibom. Povremeno je dolazilo do srčanih neželjenih dejstava prilikom davanja imatiniba, i zato treba imati na umu obavljanje pažljive procene odnosa korist/rizik terapije imatinibom u populaciji HES/CEL pre započinjanja terapije.

Mijelodisplazijske/mijeloproliferacijske bolesti sa genskim rekombinacijom PDGFR mogu biti udružene sa visokim koncentracijama eozinofila. Pre nego što se primeni imatinib treba razmotriti procenu kardiologa, rezultate ehokardiograma i određivanje serumskog troponina kod pacijenata sa HES/CEL, i kod pacijenata sa MDS/MPD udruženim sa visokim nivoima eozinofila. Ako bilo koji od ovih pokazatelja nije u granicama normale, prilikom započinjanja terapije treba razmotriti kardiološku kontrolu i profilaksu primenom sistemskih steroida (1-2 mg/kg) tokom jedne do dve nedelje, istovremeno sa imatinibom.

Gastrointestinalne hemoragije

U kliničkim ispitivanjima pacijenata sa neresektabilnim i/ili metastatskim GIST-om, opisane su i gastrointestinalne i intratumorske hemoragije (videti odeljak 4.8). Na osnovu raspoloživih podataka, nisu identifikovani predisponirajući faktori (npr. veličina tumora, lokacija tumora, poremećaji koagulacije) koji bi bolesnike sa GIST-om stavili u rizičniju grupu za bilo koje od navedenih hemoragija. Pošto su povećana vaskularnost i sklonost krvavljenju deo prirode i kliničkog toka GIST-a, treba primeniti standardnu praksu i procedure za praćenje i terapiju hemoragije kod svih pacijenata.

Dodatno, kod pacijenata sa CML, ALL i drugim bolestima, tokom postmarketinškog praćenja leka, prijavljena je i gastrična antralna vaskularna ektazija (GAVE), redak uzročnik gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.8). Ukoliko je potrebno, može se razmotriti prekid terapije lekom Almotinib.

Sindrom lize tumora

Zbog mogućeg nastanka sindroma lize tumora (*TLS, tumor lysis syndrome*), preporučuje se terapija klinički značajne dehidracije i visokih nivoa mokraćne kiseline pre započinjanja terapije lekom Almotinib (videti odeljak 4.8).

Reaktivacija hepatitisa B

Kod pacijenata koji su hronični nosioci virusa hepatitisa B pojavila se reaktivacija tog virusa nakon što su primili inhibitore BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim slučajevima došlo je do akutne insuficijencije jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda.

Pacijente je potrebno testirati na infekciju HBV-om pre početka terapije lekom Almotinib. Pre početka terapije pacijenata sa pozitivnim serološkim nalazima na hepatitis B (uključujući one sa aktivnom bolešću) kao i za pacijente za koje se pokaže da su pozitivni na HBV tokom lečenja, potrebno je konsultovati se sa stručnjacima za bolesti jetre i lečenje hepatitisa B. Nosiocice virusa HBV kojima je potrebno lečenje Almotinibom potrebno je pažljivo pratiti zbog utvrđivanja eventualnih znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om tokom terapije i nekoliko meseci nakon završetka terapije (videti odeljak 4.8).

Fototoksičnost

Direktno izlaganje sunčevoj svetlosti treba izbegavati ili svesti na najmanju meru, zbog rizika od fototoksičnosti koji je povezan sa primenom imatiniba. Pacijente treba savetovati da koriste mere zaštite od sunca kao što su zaštitna odeća i kreme za sunčanje sa visokim zaštitnim faktorom (SPF).

Laboratorijski testovi

Treba redovno kontrolisati kompletnu krvnu sliku tokom terapije lekom Almotinib. Terapija pacijenata sa CML lekom Almotinib povezivana je sa neutropenijom ili trombocitopenijom. Citopenija se češće javlja kod pacijenata sa fazom akceleracije CML ili blastnom krizom u poređenju sa pacijentima u hroničnoj fazi CML. Terapija lekom Almotinib može se prekinuti ili doza redukovati, kao što je preporučeno u odeljku 4.2.

Kod pacijenata koji uzimaju Almotinib treba redovno pratiti funkciju jetre (transaminaze, bilirubin, alkalnu fosfatazu).

Kod pacijenata sa poremećenom funkcijom bubrega, izgleda da je izloženost imatiniba u plazmi viša nego kod pacijenata sa normalnom funkcijom bubrega, verovatno zbog povišenog nivoa alfa-kiselog glikoproteina u plazmi (*AGP-alpha-acid glycoprotein*), proteina koji vezuje imatinib, kod ovih pacijenata. Pacijenti sa oštećenjem bubrežne funkcije treba da prime minimalnu početnu dozu. Pacijenti sa teškim oštećenjem bubrežne funkcije treba oprezno lečiti. Doza se može redukovati ukoliko se ne podnosi (videti odeljak 4.2 i 5.2).

Dugotrajno lečenje imatinibom može biti povezano sa klinički značajnim smanjnjem funkcije bubrega. Stoga, funkciju bubrega treba ispitati pre početka terapije imatinibom i pažljivo kontrolisati tokom lečenja, sa posebnom pažnjom kod onih pacijenata koji poseduju faktore rizika za renalnu disfunkciju. Ako se uoči bubrežna disfunkcija, potrebno je uvesti odgovarajući nadzor i lečenje u skladu sa standardnim smernicama lečenja.

Pedijatrijska populacija

Prijavljivani su slučajevi usporenog rasta koji se javlja kod dece i pre-adolescenata koji su uzimali imatinib. U opservacionoj studiji kod CML pedijatrijske populacije, zabeleženo je statistički značajno smanjenje (ali klinički značaj nije siguran), u rezultatima standardnog odstupanja srednje visine nakon 12 i 24 meseca lečenja, u dve male podgrupe, bez obzira na pubertetski status i pol. Zbog toga se preporučuje pažljivo praćenje rasta dece koja su na terapiji imatinibom (videti odeljak 4.8).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Aktivne supstance koje mogu povećati koncentraciju imatiniba u plazmi:

Supstance koje inhibiraju aktivnost citohrom P450 izoenzima CYP3A4 (npr. inhibitori proteaze, kao što su indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; antifungicidni azoli uključujući ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol; određeni makrolidi kao što su eritromicin, klaritromicin i telitromicin) mogu da smanje metabolizam i povećaju koncentracije imatiniba. Došlo je do značajnog povećanja izloženosti imatinibu (srednja C_{max} imatiniba je porasla za 26%, a PIK imatiniba je

porastao za 40%) kod zdravih ispitanika kad se davao istovremeno sa jednom dozom ketokonazola (CYP3A4 inhibitor). Treba biti oprezan kad se Algotinib daje sa inhibitorima grupe CYP3A4.

Aktivne supstance koje mogu smanjiti koncentraciju imatiniba u plazmi:

Supstance koje su induktori aktivnosti CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbiton, fosfenitoin, primidon ili *Hypericum perforatum*, poznat i kao kantarion) mogu značajno da smanje izloženost leku Algotinib, potencijalno povećavajući rizik od terapijskog neuspeha. Prethodna terapija višestrukim dozama rifampicina od 600 mg praćenim pojedinačnom dozom od 400 mg leka Algotinib rezultovala je sniženjem C_{max} i PIK(0-∞) za najmanje 54%, odnosno 74%, od vrednosti bez terapije rifampicinom. Slični rezultati zapaženi su kod pacijenata sa malignim gliomima, a koji su lečeni lekom Algotinib dok su uzimali antiepileptike koji indukuju enzime (EIAEDs), kao što su karbamazepin, okskarbamazepin i fenitoin. PIK imatiniba u plazmi se smanjio za 73% u poređenju sa pacijentima koji nisu bili na EIAEDs. Treba izbegavati istovremenu primenu rifampicina ili drugih snažnih induktora CYP3A4 i imatiniba.

Aktivne supstance čiju koncentraciju u plazmi može da menja Algotinib

Imatinib povećava srednju C_{max} i PIK simvastatina (supstrata CYP3A4) 2 puta, odnosno 3,5-puta, ukazujući na inhibiciju CYP3A4 imatinibom. Stoga se preporučuje oprezno davanje leka Algotinib sa supstratima CYP3A4 koji imaju usku terapijsku širinu (npr. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaksel i hinidin). Algotinib može da poveća koncentracije drugih lekova u plazmi, koji se metabolišu preko CYP3A4 (npr. triazolobenzodiazepini, dihidropiridinski blokatori kalcijumskih kanala, neki inhibitori HMG-CoA reduktaze, npr. statini, itd.).

S obzirom da je poznato da je povećan rizik od pojave krvarenja povezan sa upotrebom imatiniba (npr. hemoragija) pacijenti kojima su potrebni antikoagulansi treba da primaju niskomolekularni ili standardni heparin, umesto derivata kumarina kao što je varfarin.

In vitro Algotinib inhibira aktivnost izoenzima CYP2D6 citohroma P450 u koncentracijama sličnim onima koje utiču na aktivnost CYP3A4. Imatinib od 400 mg dat dvaputa dnevno ima inhibitorski efekat na CYP2D6- posredovani metabolizam metoprolola, gde su C_{max} i PIK metoprolola povećani za približno 23% (90% CI [1,16-1,30]). Izgleda da nije potrebno podešavanje doze kad se imatinib daje istovremeno sa supstratima CYP2D6, međutim, treba biti oprezan kod supstrata CYP2D6 sa uskom terapijskom širinom, kao što je metoprolol. Pacijente na terapiji metoprololom treba klinički pratiti.

In vitro, Algotinib inhibira O-glukuronidaciju paracetamola sa K_i vrednošću od 58,5 $\mu\text{mol/L}$. Ova inhibicija nije zabeležena *in vivo* posle davanja 400 mg leka Algotinib i 1000 mg paracetamola. Više doze leka Algotinib i paracetamola nisu ispitivane.

Stoga treba biti oprezan kad se istovremeno daju visoke doze leka Algotinib i paracetamola.

Ako se tireoidektomisanim pacijentima koji primaju levotiroksin, istovremeno daje Algotinib, izloženost levotiroksinu u plazmi može biti smanjena (videti odeljak 4.4). Stoga se preporučuje oprez. Međutim, mehanizam uočene interakcije je za sada nepoznat.

Kod pacijenata sa Ph+ ALL, postoji kliničko iskustvo sa istovremenim davanjem imatiniba sa hemioterapijom (videti odeljak 5.1), ali interakcije između imatiniba i lekova iz protokola hemioterapije nisu dobro utvrđene.

Neželjene reakcije imatiniba, t.j. hepatotoksičnost, mijelosupresija i druga, mogu se pojačati i bilo je izveštaja da istovremena primena sa L-asparaginazom može da se poveže sa povećanom hepatotoksičnošću (videti odeljak 4.8). Stoga davanje imatiniba u kombinaciji zahteva posebnu opreznost.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Ženama u reproduktivnom periodu mora se savetovati da tokom terapije koriste efektivnu kontracepciju.

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primeni imatiniba kod trudnica. Studije na životinjama su međutim pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3) a potencijalni rizik za fetus je nepoznat. Alvetinib ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ako to nije zaista neophodno. Ako se primenjuje tokom trudnoće, pacijentkinju treba obavestiti o potencijalnom riziku za fetus.

Dojenje

Postoje ograničeni podaci o tome da li se imatinib izlučuje u humano mleko. U studijama izvedenim na dve žene koje su dojile ustanovljeno je da se i imatinib i njegovi aktivni metaboliti mogu naći u humanom mleku. Stopa mleka u plazmi ispitivana kod jedne pacijentkinje je bila 0,5 za imatinib i 0,9 za metabolite, ukazujući na veću distribuciju metabolita u mleku. Uzimajući u obzir kombinovanu koncentraciju imatiniba i metabolita i maksimalnu količinu mleka koju novorođenče uzme u toku dana, očekuje se niska ukupna izloženost (~ 10% terapijske doze). Ipak s obzirom da efekat niskodozne izloženosti novorođenčeta imatinibu nije poznat, žene koje su na terapiji imatinibom ne bi trebalo da doje.

Plodnost

U nekliničkim studijama nije dokazan uticaja na plodnost ženskih i mužjaka pacova (videti odeljak 5.3). Nisu sprovedene studije na pacijentima o uticaju imatiniba na plodnost i gametogenezu. Pacijenti koji su na terapiji lekom Alvetinib, i koji su zabrinuti za svoju plodnost, treba da se konsultuju sa svojim lekarom.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pacijente treba posavetovati, da mogu da imaju neželjena dejstva poput vrtoglavice, zamućenog vida ili pospanosti tokom terapije imatinibom. Stoga se preporučuje oprez prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Pacijenti u odmaklim stadijumima maligniteta mogu da imaju brojna medicinska stanja koja mogu delovati zbunjujuće, što otežava procenu uzroka neželjenih reakcija, usled različitih simptoma vezanih za postojeću bolest, njenu progresiju i istovremeno davanje brojnih drugih lekova.

U kliničkim ispitivanjima kod CML, prekidanje terapije usled neželjenih reakcija zapaženo je kod 2,4% novodijagnostikovanih pacijenata, 4% pacijenata u kasnoj hroničnoj fazi nakon neuspeha interferonske terapije, 4% pacijenata u ubrzanoj fazi nakon neuspeha interferonske terapije i 5% pacijenata u blastnoj krizi posle neuspeha interferonske terapije. U GIST studiji, davanje leka je prekinuto usled neželjenih reakcija kod 4% pacijenata.

Neželjene reakcije bile su slične kod svih indikacija, uz dva izuzetka. Mijelosupresija se češće viđala kod pacijenata sa CML nego kod pacijenata sa GIST, gde uzrok verovatno leži u osnovnoj bolesti. U neresektabilnom i/ili metastatskom GIST kliničkom ispitivanju, 7 (5%) pacijenata doživelo je GI krvavljenja CTC stepena 3/4 (3 pacijenta), intratumorska krvarenja (3 pacijenta) ili oba (1 pacijent). GI tumorska mesta su mogla biti izvor GI krvavljenja (videti odeljak 4.4). GI i tumorska krvavljenja mogu biti teška i ponekad fatalna. Najčešće opisivane (> 10%) neželjene reakcije u vezi s lekom u obe situacije bile su blaga mučnina, povraćanje, dijareja, abdominalni bol, zamor, mijalgija, mišićni grčevi i osip. Površinski edemi bili su čest nalaz u svim ispitivanjima, a prvenstveno su opisivani kao periorbitni ili edemi donjih udova. Međutim, ovi edemi su retko bili teški i mogli su se regulisati diureticima, drugim suportivnim merama, ili smanjivanjem doze imatiniba.

Ako se imatinib kombinuje sa visoko-doznom hemioterapijom kod Ph+ ALL pacijenata, zapažena je prolazna hepatotoksičnost u obliku povišenja transaminaza i hiperbilirubinemije. Uzimajući u obzir ograničenost baze podataka o bezbednosti primene leka, do sada prijavljeni neželjeni događaji kod dece odgovaraju poznatom bezbednosnom profilu kod odraslih pacijenata obolelih od Ph+ ALL. Baza bezbednosnih podataka kod dece sa Ph+ ALL je veoma ograničena, iako nisu identifikovani problemi vezani za bezbednost.

Različite neželjene reakcije poput pleuralne efuzije, ascita, plućnog edema i naglog porasta težine sa ili bez površinskog edema mogu se zajednički označiti kao "retencija tečnosti". Ove reakcije mogu se obično kontrolisati privremenim ukidanjem terapije imatinibom, diureticima i drugim odgovarajućim suportivnim merama. Međutim, neke od ovih reakcija mogu biti teške ili opasne po život i nekoliko pacijenata sa blastnom krizom je umrlo sa kompleksnom kliničkom slikom pleuralne efuzije, kongestivne srčane insuficijencije i bubrežne insuficijencije. Nije bilo posebnih nalaza sa aspekta bezbednosti u kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskoj populaciji.

Neželjene reakcije

Neželjene reakcije zabeležene u više nego jednom izolovanom slučaju, navedene su ispod, prema klasi sistema organa i prema učestalosti. Učestalosti su definisane kao: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva predstavljena su redom prema učestalosti, prvo najčešća.

Neželjene reakcije i njihove učestalosti prikazane u **Tabeli 1.**

Tabela 1. Sažeti tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Infekcije i infestacije	
<i>Povremeno:</i>	Herpes zoster, herpes simpleks, nazofaringitis, pneumonija ¹ , sinuzitis, celulitis, infekcija gornjeg respiratornog trakta, influenza, infekcija urinarnog trakta, gastroenteritis, sepsa
<i>Retko:</i>	Gljivična infekcija
<i>Nepoznato:</i>	Hepatitis B reaktivacija*
Neoplazme, benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	
<i>Retko:</i>	Sindrom lize tumora
<i>Nepoznato:</i>	Krvarenje tumora/nekroza tumora*
Poremećaji imunskog sistema	
<i>Nepoznato:</i>	Anafilaktički šok*
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
<i>Vrlo često:</i>	Neutropenija, trombocitopenija, anemija
<i>Često:</i>	Pancitopenija, febrilna neutropenija
<i>Povremeno:</i>	Trombocitemija, limfopenija, depresija koštane srži, eozinofilija, limfadenopatija
<i>Retko:</i>	Hemolitička anemija
Poremećaji metabolizma i ishrane	
<i>Često:</i>	Anoreksija
<i>Povremeno:</i>	Hipokalijemija, povećan apetit, hipofosfatemija, smanjen apetit, dehidracija, giht, hiperurikemija, hiperkalcijemija, hiperglikemija, hiponatrijemija
<i>Retko:</i>	Hiperkalijemija, hipomagnezijemija
Psihijatrijski poremećaji	
<i>Često:</i>	Insomnija
<i>Povremeno:</i>	Depresija, smanjen libido, anksioznost
<i>Retko:</i>	Stanje konfuzije
Poremećaji nervnog sistema	
<i>Vrlo često:</i>	Glavobolja ²
<i>Često:</i>	Ošamućenost, parestezija, poremećaj ukusa, hipoestezija

<i>Povremeno:</i>	Migrena, somnolencija, sinkopa, periferna neuropatija, poremećaj pamćenja, išijas, sindrom nemirnih nogu, tremor, cerebralna hemoragija
<i>Retko:</i>	Povišen intrakranijalni pritisak, konvulzije, optički neuritis
<i>Nepoznato:</i>	Cerebralni edem*
Poremećaji oka	
<i>Često:</i>	Edem kapaka, povećana lakrimacija, konjunktivalna hemoragija, konjunktivitis, suvo oko, zamućen vid
<i>Povremeno:</i>	Iritacija oka, bol u oku, orbitalni edem, krvavljenje sklere, retinalna hemoragija, blefaritis, makularni edem
<i>Retko:</i>	Katarakta, glaukom, edem papile
<i>Nepoznato:</i>	Krvarenje u staklastom telu*
Poremećaji uha i labirinta	
<i>Povremeno:</i>	Vrtoglavica, tinitus, gubitak sluha
Kardiološki poremećaji	
<i>Povremeno:</i>	Lupanje srca, tahikardija, kongestivna srčana insuficijencija ³ , plućni edem
<i>Retko:</i>	Aritmija, atrijska fibrilacija, srčani zastoj, infarkt miokarda, angina pectoris, perikardna efuzija
<i>Nepoznato:</i>	Perikarditis*, srčana tamponada*
Vaskularni poremećaji⁴	
<i>Često:</i>	Crvenilo, hemoragija
<i>Povremeno:</i>	Hipertenzija, hematoma, subduralni hematoma, periferna hladnoća, hipotenzija, <i>Raynaud-ov</i> fenomen
<i>Nepoznato:</i>	Tromboza/embolija*
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
<i>Često:</i>	Dispnea, epistaksa, kašalj
<i>Povremeno:</i>	Pleuralna efuzija ⁵ , faringolaringealni bol, faringitis
<i>Retko:</i>	Pleuritični bol, plućna fibroza, plućna hipertenzija, plućna hemoragija
<i>Nepoznato:</i>	Akutna respiratorna insuficijencija ^{11*} , intersticijska bolest pluća*
Gastrointestinalni poremećaji	
<i>Vrlo često:</i>	Mučnina, dijareja, povraćanje, dispepsija, abdominalni bol ⁶
<i>Često:</i>	Flatulencija, distenzija abdomena, gastro-ezofagusni refluks, konstipacija, suva usta, gastritis
<i>Povremeno:</i>	Stomatitis, ulceracije u ustima, gastrointestinalna hemoragija ⁷ , podrigivanje, melena, ezofagitis, ascit, gastrični ulkus, hematemeza, heilitis, disfagija, pankreatitis
<i>Retko:</i>	Kolitis, ileus, inflamatorna bolest creva
<i>Nepoznato:</i>	Ileus/intestinalna opstrukcija*, gastrointestinalna perforacija*, diverticulitis*, gastrična antralna vaskularna ektazija (GAVE)*
Hepatobilijarni poremećaji	
<i>Često:</i>	Povišene vrednosti enzima jetre
<i>Povremeno:</i>	Hiperbilirubinemija, hepatitis, žutica
<i>Retko:</i>	Insuficijencija jetre ⁸ , nekroza jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
<i>Vrlo često:</i>	Periorbitalni edem, dermatitis/ekcem/osip
<i>Često:</i>	Svrab, otok lica, suva koža, eritem, alopecija, noćna znojenja, reakcija fotosenzitivnosti
<i>Povremeno:</i>	Pustulozni osip, kontuzija, pojačano znojenje, urtikarija, ekhimoza, povećana sklonost modricama, hipotrihoza, hipopigmentacija kože, ekfolijativni dermatitis, lomljenje noktiju, folikulitis, petehije, psorijaza, purpura, hiperpigmentacija kože, bulozne erupcije
<i>Retko:</i>	Akutna febrilna neutrofilna dermatoza (<i>Sweet-ov</i> sindrom), obezbojenje nokata, angioneurotski edem, vezikulni osip, eritema multiforme, leukocitoklastni vaskulitis, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, akutni generalizovani pustulozni egzantem (AGPE)
<i>Nepoznato:</i>	Palmoplantar erythrodysesthesia sindrom*, lihenoidna keratoza*, <i>lichen planus*</i> , toksična epidermalna nekroza*, osip uzrokovan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)*, pseudoporfirija*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
<i>Vrlo često:</i>	Mišićni spazam i grčevi, mišićnoskeletni bol uključujući mijalgiju, artralgiu, bol u kostima ¹⁰
<i>Često:</i>	Otok zglobova
<i>Povremeno:</i>	Ukočenost zglobova i mišića
<i>Retko:</i>	Mišićna slabost, artritis, rabdomioliza/miopatija
<i>Nepoznato:</i>	Avaskularna nekroza/nekroza kuka*, zastoj u rastu kod dece*
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
<i>Povremeno:</i>	Bubrežni bol, hematurija, akutna bubrežna insuficijencija, povećana učestalost mokrenja
<i>Nepoznato:</i>	Hronična bubrežna insuficijencija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
<i>Povremeno:</i>	Ginekomastija, erektilna disfunkcija, menoragija, neuredna menstruacija, seksualna disfunkcija, bol u bradavicama, uvećanje dojki, edem skrotuma
<i>Retko:</i>	Hemoragija žutog tela/hemoragija ovarijalne ciste
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene leka	
<i>Vrlo često:</i>	Retencija tečnosti i edem, zamor
<i>Često:</i>	Slabost, pireksija, anasarka, drhtavica, ukočenost
<i>Povremeno:</i>	Bol u grudima, slabost
Ispitivanja	
<i>Veoma često:</i>	Povećanje telesne mase
<i>Često:</i>	Smanjenje telesne mase
<i>Povremeno:</i>	Povećanje nivoa kreatinina u krvi, povećanje kreatin fosfokinaze u krvi, povećanje laktat dehidrogenaze u krvi, povećanje alkalne fosfataze u krvi
<i>Retko:</i>	Povećanje vrednosti amilaze u krvi

* Ovi tipovi reakcija zabeleženi su uglavnom u postmarketinškom iskustvu sa imatinibom. To uključuje spontane prijave slučajeva kao i teška neželjena dejstva iz tekućih ispitivanja, programa proširenog pristupa, kliničkih farmakoloških studija i istraživačkih studija sa neodobrenim indikacijama. Pošto su ove reakcije

prijavljene od strane populacije neprecizne veličine, nije uvek moguće pouzdano proceniti njihovu učestalost ili utvrditi uzročnu povezanost sa izlaganjem imatinibu.

¹ Pneumonija je najčešće prijavljivana kod pacijenata sa transformisanom CML i pacijenata sa GIST-om

² Glavobolja je bila najčešća kod pacijenata sa GIST-om.

³ Po principu pacijent-godina, srčani događaji, uključujući kongestivnu srčanu insuficijenciju su bili češći kod pacijenata sa transformisanom CML nego kod onih sa hroničnom CML.

⁴ Crvenilo se najčešće javljalo kod pacijenata sa GIST-om a krvavljenje (hematom, hemoragija) najčešće kod pacijenata sa transformisanom CML (CML-AP i CML-BC)

⁵ Pleuralna efuzija bila je češća kod pacijenata transformisanom CML (CML-AP i CML-BC) nego kod pacijenata sa hroničnom CML

⁶⁺⁷ Bol u abdomenu i gastrointestinalna hemoragija bili su najčešći kod pacijenata sa GIST-om

⁸ Prijavljeni su i neki fatalni slučajevi nekroze i insuficijencije jetre

⁹ Mišićnoskeletni bol tokom terapije imatinibom ili nakon prestanka terapije, zapažen je u postmarketinškom periodu

¹⁰ Mišićnoskeletni bol i srodni događaji bili su češće zapaženi kod pacijenata sa CML nego kod onih sa GIST-om

¹¹ Fatalni slučajevi zabeleženi su kod pacijenata sa uznapredovalom bolešću, teškim infekcijama, teškom neutropenijom i drugim teškim udruženim stanjima

Poremećaji u laboratorijskim testovima

Hematologija

Kod CML, citopenija, a posebno neutropenija i trombocitopenija, bile su stalno prisutan nalaz u svim ispitivanjima, sa nagoveštajem veće učestalosti pri višim dozama ≥ 750 mg (faza I studije). Međutim, pojava citopenija takođe jasno zavisi od stadijuma bolesti, a učestalost neutropenija gradusa 3 ili 4 ($ANC < 1,0 \times 10^9/L$) i trombocitopenija (broj pločica $< 50 \times 10^9/L$) bila je između 4 i 6 puta viša u blastnoj krizi i ubrzanoj fazi (59-64% i 44-63% za neutropeniju i trombocitopeniju, respektivno) u poređenju sa novodijagnostikovanim pacijentima u hroničnoj fazi CML (16,7% neutropenija i 8,9% trombocitopenija). Kod novodijagnostikovane CML u hroničnoj fazi neutropenija gradusa 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/L$) i trombocitopenija (broj pločica $10 \times 10^9/L$) zapažene su kod 3,6% i $< 1\%$ pacijenata. Medijana trajanja neutropenijskih i trombocitopenijskih epizoda obično se kreće između 2 i 3 nedelje, odnosno, od 3 do 4 nedelje. Ovi događaji mogu se obično kontrolisati ili smanjivanjem doze ili prekidanjem terapije lekom Almotinib, ali u retkim slučajevima dolazi do trajnog prekida terapije. Kod pedijatrijskih pacijenata sa CML najčešće zapažene toksičnosti bile su citopenije gradusa 3 ili 4 uključujući neutropeniju, trombocitopeniju i anemiju. Ovo se obično javlja u toku prvih nekoliko meseci terapije.

U studiji pacijenata sa neresektibilnim i/ili metastatskim GIST-om, anemija gradusa 3 i 4 prijavljena je kod 5,4% i 0,7% pacijenata i moguća je povezanost sa gastrointestinalnim ili intratumorskim krvavljenjima, bar kod nekoliko pacijenata. Neutropenija gradusa 3 i 4 viđena je kod 7,5%, odnosno 2,7% pacijenata, a trombocitopenija gradusa 3 kod 0,7% pacijenata. Ni kod jednog pacijenata nije se razvila trombocitopenija gradusa 4. Smanjenje broja leukocita (WBC- white blood cell) i neutrofila javljalo se uglavnom tokom prvih šest nedelja terapije, nakon čega su se vrednosti relativno stabilizovale.

Biohemija

Kod pacijenata sa CML izraženo povišenje transaminaza ($< 5\%$ pacijenata) ili bilirubina ($< 1\%$) obično je regulisano smanjenjem doze ili prekidanjem davanja leka (medijana trajanja ovih epizoda bila je približno jedna nedelja). Trajni prekid terapije zbog poremećaja u testovima funkcije jetre zabeležen je kod manje od 1% pacijenata sa CML. Kod pacijenata sa GIST-om (studija B2222), zapaženo je povišenje ALT (alanin aminotransferaze) gradusa 3 ili 4 kod 6,8%, a povišenja AST (aspartat aminotransferaze) gradusa 3 ili 4 kod 4,8%. Povećanje bilirubina zabeleženo je manje od 3%.

Bilo je slučajeva citolitičkog i holestaznog hepatitisa i insuficijencije jetre; kod nekih od njih ishod je bio fatalan, uključujući jednog pacijenta sa visokom dozom paracetamola.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Hepatitis B reaktivacija

Reaktivacija hepatitisa B zabeležena je u vezi sa inhibitorima BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim slučajevima došlo je do akutne insuficijencije jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili fatalnog ishoda (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Iskustvo sa dozama većim od preporučenih terapijskih doza je ograničeno. Izolovani slučajevi predoziranja imatinibom su spontano prijavljivani ili su objavljeni u literaturi. U slučaju predoziranja, pacijenta bi trebalo posmatrati i primeniti adekvatnu simptomatsku terapiju. Prijavljeni ishod u ovim slučajevima je bio "poboljšanje" ili "oporavak". Događaji koji su prijavljivani kod različitih opsega doza su sledeći:

Populacija odraslih

1200 do 1600 mg (trajanje varira od 1 do 10 dana): mučnina, povraćanje, proliv, osip, crvenilo, otok, oticanje, iscrpljenost, grčevi mišića, trombocitopenija, pancitopenija, abdominalni bol, glavobolja, smanjen apetit.

1800 do 3200 mg (najviše 3200 mg dnevno tokom 6 dana): slabost, mialgija, povećanje kreatinin fosfokinaze, povećanje vrednosti bilirubina, gastrointestinalni bol.

6400 mg (pojedinačna doza): u literaturi je objavljen jedan slučaj pacijenta koji je imao mučninu, povraćanje, abdominalni bol, pireksiju, oticanje lica, smanjen broj neutrofila, povišene transaminaze.

8 do 10 g (pojedinačna doza): prijavljivani su povraćanje i gastrointestinalni bol.

Pedijatrijska populacija

Kod jednog trogodišnjeg dečaka koji je bio izložen pojedinačnoj dozi od 400 mg javilo se povraćanje, proliv i anoreksija, a kod drugog trogodišnjeg dečaka koji je bio izložen pojedinačnoj dozi od 980 mg došlo je do smanjenja broja leukocita i proliva.

U slučaju predoziranja pacijenta bi trebalo posmatrati i dati mu adekvatnu suportivnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: inhibitor protein-tirozin kinaze

ATC šifra: LO1XE01

Mehanizam dejstva

Imatinib je mali molekul, inhibitor protein-tirozin kinaze, koji moćno inhibira aktivnost Bcr-Abl tirozin kinaze (TK), kao i nekoliko TK receptora: Kit, receptor za factor rasta matičnih ćelija (SCF, stem cell factor) kodiranog za c-Kit protoonkogene, receptore za domen discoidina (DDR1 i DDR2), receptor za faktor stimulacije kolonija (CSF-1R) i receptore za tromboctni faktor rasta alfa i beta (PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Imatinib može takođe inhibirati ćelijske procese koji su posredovani aktivacijom ovih receptora kinaza.

Farmakodinamski efekti

Imatinib je inhibitor protein-tirozin kinaze koji moćno inhibira Bcr-Abl tirozin kinazu u *in vitro*, ćelijskim i *in vivo* uslovima. Jedinjenje selektivno inhibira proliferaciju i indukuje apoptozu kod Bcr-Abl pozitivnih linija ćelija, kao i kod svežih leukemijskih ćelija kod pacijenata sa Filadelfija hromozom pozitivnom CML i akutnom limfoblastnom leukemijom (ALL).

In vivo jedinjenje pokazuje antitumorsku aktivnost kao pojedinačni lek na životinjskim modelima korišćenjem Bcr-Abl pozitivnih tumorskih ćelija.

Imatinib je takođe i inhibitor receptorskih tirozin kinaza za trombocitni faktor rasta (PDGF), PDGF-R, i faktor matičnih ćelija (SCF-stem cell factor), c-Kit, a inhibira PDGF- i SCF-posredovane ćelijske događaje. *In vitro*, imatinib inhibira proliferaciju i indukuje apoptozu u gastrointestinalnim ćelijama stromalnog tumora (GIST), koji pokazuje aktivnu *kit* mutaciju. Konstitutivna aktivacija PDGF receptora ili Abl protein-tirozin kinaza, kao posledica fuzije sa raznim partnerskim proteinima ili konstitutivna produkcija PDGF uključena je u patogenezi MDS/MPD, HES/CEL i DFSP. Imatinib inhibira slanje signala i proliferaciju ćelija koje pokreće neregulisani PDGFR i aktivnost Abl kinaze.

Klinička ispitivanja kod hronične mijeloidne leukemije (CML)

Efikasnost imatiniba zasnovana je na ukupnoj hematološkoj i citogenetskoj stopi odgovora i preživljavanju bez progresije bolesti. Izuzev kod novodijagnostikovane hronične faze CML, nije bilo kontrolisanih kliničkih ispitivanja koja bi pokazala kliničku korist, kao što je poboljšanje simptoma vezanih za bolest ili povećanu stopu preživljavanja.

Tri velike, međunarodne, otvorene studije faze II bez kontrolne grupe sprovedene su kod pacijentima sa Filadelfija hromozom pozitivnom (Ph+) CML u odmakloj, blastnoj ili ubrzanoj fazi bolesti, drugim Ph+ leukemijama ili kod pacijenata sa CML u hroničnoj fazi ali koji nisu prethodno odgovorili na terapiju sa interferonom-alfa (IFN). Jedna velika, otvorena, multicentrična, međunarodna randomizovana studija faze III sprovedena je na pacijentima sa novodijagnostikovanom Ph+ CML. Osim toga, deca su lečena u dve studije faze I i jednoj studiji faze II.

U svim kliničkim studijama 38-40% pacijenata imalo je ≥ 60 godina starosti, a 10-12% pacijenata imalo je ≥ 70 godina starosti.

Hronična faza, novodijagnostikovana: u ovoj studiji faze III kod odraslih pacijenata upoređivana je monoterapija imatinibom sa kombinovanom terapijom interferon-alfa (IFN) plus citarabin (Ara-C). Pacijentima koji su pokazali odsustvo odgovora (odsustvo kompletnog hematološkog odgovora (CHR, complete haematological response) nakon 6 meseci, povećanje broja belih krvnih zrnaca (WBC), odsustvo glavnog citogenetskog odgovora (McyR, major cytogenetic response) nakon 24 meseca, gubitak odgovora (gubitak CHR ili MCyR) ili su teško podnosili terapiju, dozvoljeno je da pređu na alternativni terapijsku grupu. U grupi koja je uzimala imatinib, pacijenti su lečeni sa 400 mg dnevno. U IFN grupi, pacijenti su lečeni ciljnom dozom IFN od 5 MIU/m²/dan supkutano u kombinaciji sa supkutanim Ara-C 20 mg/m²/dan tokom 10 dana/mesec.

Ukupno 1106 pacijenata je bilo randomizovano, 553 u svakoj grupi. Karakteristike pacijenata na početku studije bile su dobro izbalansirane između dve grupe. Srednja starost bila je 51 godina (raspon 18-70 godina), sa 21,9% pacijenata sa ≥ 60 godina starosti. Bilo je 59% muškaraca i 41% žena; 89,9% belaca, a 4,7% crnaca. Sedam godina pošto je bio uključen poslednji pacijent, srednje vreme terapije prve linije bilo je

82 meseca u grupi sa lekom imatinib i 8 meseci u IFN grupi. Srednje vreme terapije kada je imatinib korišćen kao druga linija bilo je 64 meseca. Ukupno, kod pacijenata koji su primali imatinib kao prvu liniju, prosečna dnevna doza bila je 406 ± 76 mg. Primarni parametar efikasnosti u studiji je bilo preživljavanje bez progresije bolesti. Progresija je definisana kao bilo koji od sledećih događaja: progresija u ubranu fazu ili blastnu krizu, smrt, gubitak CHR ili MCyR, ili kod pacijenata koji nisu postigli CHR, povećanje broja WBC uprkos odgovarajućim terapijskim merama. Glavni citogenetski odgovor, hematološki odgovor, molekularni odgovor (procena minimalne rezidualne bolesti), vreme do ubrzane faze ili blastne kriza i preživljavanje su glavni sekundarni parametri praćenja. Podaci o odgovoru prikazani su u Tabeli 2.

Tabela 2. Odgovor u studiji kod pacijenata sa novodijagnostikovanom CML (podaci za 84 meseca)

(Najbolje stope odgovora)	Imatinib n=553	IFN+Ara-C n=553
Hematološki odgovor		
Stepen CHR n (%) [95% CI]	534 (96,6%)* [94,7%, 97,9%]	313 (56,6 %)* [52.4%, 60.8%]
Citogenetski odgovor		
Glavni odgovor n (%) [95% CI]	490 (88,6 %)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3 %)* [19,9%, 27,1%]
Kompletan CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Parcijalni CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekularni odgovor**		
Glavni odgovor nakon 12 meseci (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Glavni odgovor nakon 24 meseca (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Glavni odgovor nakon 84 meseca (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0.001, Fischer-ov egzaktni test		
** procenti molekularnog odgovora bazirani na dostupnim uzorcima		
Kriterijumi hematološkog odgovora (svi odgovori treba da budu potvrđeni nakon ≥ 4 nedelje): WBC < $10 \times 10^9/l$, trombociti < $450 \times 10^9/l$, mijelociti+metamijelociti < 5% u krvi, nema blastocita i promijelocita u krvi, bazofili < 20%, nema ekstramedularne aktivnosti		
Kriterijumi citogenetskog odgovora: kompletan (0% Ph+ metafaze), parcijalan (1-35%), minoran (36-65%) ili minimalan (66-95%). Glavni odgovor (0-35%) kombinuje i kompletan i parcijalan odgovor.		
Kriterijumi glavnog molekularnog odgovora: u perifernoj krvi redukcija od ≥ 3 logaritma u količini Bcr-Abl kopija (kvantitativno određivanje reverzne transkriptaze u stvarnom vremenu PCR tehnikom) u odnosu na standardizovane početne vrednosti.		

Stope kompletnog hematološkog odgovora, glavnog citogenetskog odgovora i kompletnog citogenetskog odgovora na terapiju prve linije procenjivane su korišćenjem Kaplan-Meier pristupa, za koji su oni koji nisu odgovorili na terapiju bili isključeni nakon datuma poslednjeg ispitivanja. Koristeći ovaj pristup, ispitivana kumulativna stopa odgovora na terapiju prve linije imatinibom poboljšana je od 12. do 84. meseca terapije na sledeći način: kompletan hematološki odgovor od (CHR) 96,4% do 98,4%, i kompletan citogenetski odgovor (CcyR, complete cytogenetic response) od 69,5% do 87,2%.

Tokom sedmogodišnjeg praćenja, bilo je 93 (16,8%) događaja koji su ukazivali na progresiju bolesti u grupi na imatinibu: 37 (6,7%) na progresiju u ubranu fazu/blastnu krizu, 31 (5,6%) gubitak MCyR, 15 (2,7%) gubitak CHR ili povećanje broja belih krvnih zrnaca, i 10 (1,8%) smrtnih ishoda koji se ne vezuju za CML. Nasuprot tome, bilo je 165 (29,8%) događaja u grupi na IFN+Ara-C, od kojih se 130 dogodilo tokom terapije prve linije sa IFN+Ara-C.

Broj pacijenata bez progresije u ubranu fazu ili blastnu krizu nakon 84 meseca bio je značajno veći u grupi na leku imatinib u poređenju sa grupom na IFN (92,5% prema 85,1%, $p < 0,001$). Godišnja stopa progresije u ubranu fazu ili blastnu krizu opadala je sa vremenom tokom terapije i bila je manja od 1% godišnje u četvrtoj i petoj godini. Ispitivana stopa preživljavanja bez progresije nakon 84 meseca bila je 81,2% u grupi na imatinibu, i 60,6% u kontrolnoj grupi ($p < 0,001$). Godišnje stope progresije bilo kog tipa kod imatiniba su se takođe smanjivale tokom vremena.

Ukupno 71 (12,8%) pacijenata je umrlo u grupi na leku imatinib i 85 (15,4%) na IFN+Ara-C. Nakon 84 meseca ispitivano ukupno preživljavanje bilo je 86,4% (83, 90) u randomizovanoj grupi na imatinibu vs. 83,3% (80, 87) u randomizovanoj grupi na IFN+Ara-C ($p = 0,073$, log-rank test). Ovaj parametar – vreme do događaja je pod snažnim uticajem visoke stope prelaska iz grupe IFN+Ara-C na imatinib. Efekat terapije imatinibom na preživljavanje u hroničnoj fazi, novodijagnostikovane CML je dalje ispitivan u retrospektivnoj analizi gore navedenih podataka za imatinib i primarnih podataka iz faze III druge studije koja je koristila IFN+Ara-C ($n = 325$) u identičnom režimu. U ovoj retrospektivnoj analizi, superiornost imatiniba u odnosu na IFN+Ara-C u odnosu na ukupno preživljavanje je pokazana ($p < 0,001$); tokom 42 meseca, 47 (8,5%) pacijenata na imatinibu i 63 (19,4%) pacijenata na IFN+Ara-C je umrlo.

Stepen citogenetskog odgovora i molekuskog odgovora imao je jasno dejstvo na dugoročni ishod kod pacijenata na imatinibu. Dok je procenjenih 96% (93%) pacijenata sa CCyR (PcyR, partial cytogenetic response) nakon 12 meseci je bilo bez progresije u ubranu fazu/blastnu krizu 84 meseca, samo 81% pacijenata bez MCyR nakon 12 meseci je bilo bez progresije u uznapredovalu CML na 84 meseci ($p < 0,001$ ukupno, $p = 0,25$ između CCyR i PCyR). Kod pacijenata sa redukcijom Bcr-Abl kopija za najmanje 3 logaritma nakon 12 meseci, verovatnoća da ne dođe do progresije u ubranu fazu/blastnu krizu bila je 99% nakon 84 meseca. Slični nalazi su dobijeni i u 18-mesečnoj landmark analizi.

U ovoj studiji, dozvoljeno je povećavanje doze imatiniba od 400 mg dnevno do 600 mg dnevno, potom od 600 mg dnevno do 800 mg dnevno. Nakon 42 meseca praćenja, 11 pacijenata doživelo je potvrđen gubitak (unutar 4 nedelje) svog citogenetskog odgovora. Od ovih 11 pacijenata, kod 4 pacijenta doza je povećana na 800 mg/dan, od toga je kod 2 uspostavljen citogenetski odgovor (jedan parcijalan i jedan kompletan, a drugi od ova dva je postigao i molekularni odgovor). Od preostalih 7 pacijenata kojima nije povećavana doza, samo jedan je ponovo uspostavio kompletan citogenetski odgovor. Procenat pojedinih neželjenih reakcija bio je veći kod 40 pacijenata kod kojih je doza povećana na 800 mg dnevno u poređenju sa populacijom pacijenata pre povećanja doze ($n = 551$). Češće neželjene reakcije su bile gastrointestinalne hemoragije, konjunktivitis i povećanje transaminaza ili bilirubina. Druge neželjene reakcije su prijavljivane sa nižom ili jednakom učestalošću.

Hronična faza, neuspeh interferona: 532 odrasla pacijenta lečena su početnom dozom od 400 mg. Pacijenti su bili raspoređeni u tri glavne kategorije: hematološki neuspeh (29%), citogenetski neuspeh (35%), ili nepodnošenje interferona (36%). Pacijenti su prethodno primali IFN u proseku 14 meseci u dozama $\geq 25 \times 10$ IU/nedelji i svi su bili u kasnoj hroničnoj fazi, sa srednjim vremena 32 meseca od dijagnoze. Primarni parametar efikasnosti u studiji bila je stopa glavnog citogenetskog odgovora (kompletan plus parcijalni odgovor, 0 do 35% Ph+ metafaza u koštanoj srži).

U ovom ispitivanju 65% pacijenata postiglo je glavni citogenetski odgovor koji je bio kompletan kod 53% (potvrđeno 43%) pacijenata (Tabela 34). Kompletan hematološki odgovor postignut je kod 95% pacijenata.

Ubrzana faza: 235 odraslih pacijenata sa ubranom fazom bolesti je uključeno u studiju. Prvih 77 pacijenata započelo je sa 400 mg. Protokol je zatim dopunjen da bi se omogućila primena većih doza pa je ostalih 158 pacijenata započelo lečenje sa dozom od 600 mg.

Primarni parametar efikasnosti je bila stopa hematološkog odgovora, opisana ili kao kompletni hematološki odgovor, nema dokaza o leukemiji (tj. klirens blastocita iz koštane srži i krvi, ali bez potpunog oporavka perifrne krvi kao što je slučaj kod kompletnog odgovora) ili povratak u hroničnu fazu CML. Potvrđen hematološki odgovor je bio postignut kod 71,5% pacijenata (Tabela 3). Značajno je to što je 27,7%

pacijenata takođe postiglo glavni citogenetski odgovor, koji je bio kompletan kod 20,4% (potvrđeno 16%) pacijenata. Za pacijente lečene dozom od 600 mg, procena srednjeg preživljavanja bez progresije bolesti i ukupnog preživljavanja bila je 22,9 i 42,5 meseci.

Mijeloidna blastna kriza: 260 pacijenata sa mijeloidnom blastnom krizom je uključeno u ispitivanje. Od toga je 95 (37%) prethodno primilo hemoterapiju za terapiju ili ubrzane faze ili blastne krize ("prethodno lečeni pacijenti") dok 165 (63%) nije prethodno primalo ("nelečeni pacijenti"). Prvih 37 pacijenata započelo je terapiju sa 400 mg. Protokol je zatim dopunjen da bi se omogućila primena većih doza, tako da je preostalih 223 pacijenata započelo lečenje sa dozom od 600 mg.

Primarni parametar efikasnosti je bila stopa hematološkog odgovora, opisana kao kompletan hematološki odgovor, nema dokaza o leukemiji, ili povratak u hroničnu fazu CML (korišćenjem istih kriterijuma kao za studiju u ubrzanoj fazi). U ovoj studiji, 31% pacijenata postiglo je hematološki odgovor (36% od prethodno nelečenih pacijenata a 22% od prethodno lečenih). Stopa odgovora bila je takođe veća kod pacijenata lečenih sa 600 mg (33%) u poređenju sa pacijentima lečenim sa 400 mg (16%, $p = 0,0220$). Procena srednjeg preživljavanja prethodno nelečenih i lečenih pacijenata bila je 7,7 i 4,7 meseci.

Limfoidna blastna kriza: ograničen broj pacijenata bio je uključen u fazu I studije ($n=10$). Stopa hematološkog odgovora bila je 70% sa trajanjem od 2 do 3 meseca.

Tabela 3. Odgovor na terapiju u studijama na odraslim pacijentima sa CML

	Studija 0110 37-mesečni podaci Hronična faza, neuspeh IFN ($n=532$)	Studija 0109 40,5-mesečni podaci Ubrzana faza ($n=235$)	Studija 0102 38-mesečni podaci Mijeloidna blastna kriza ($n=260$)
	% pacijenata (CI _{95%})		
Hematološki odgovor ¹	95% (92,3-96,3)	71% (65,3-77,2)	31% (25,2-36,8)
Kompletan hematološki odgovor (CHR)	95%	42%	8%
Nema dokaza leukemije (NEL)	Nije primenljivo	12%	5%
Povratak na hroničnu fazu (RTC)	Nije primenljivo	17%	18%
Glavni citogenetski odgovor ²	65% (61,2-69,5)	28% (22,0-33,9)	15% (11,2-20,4)
Kompletan (Potvrđena ³) [95% CI]	53% (43%) [38,6-47,2]	20% (16%) [11,3-21,0]	7% (2%) [0,6-4,4]
Delimičan	12%	7%	8%

¹ **Kriterijumi hematološkog odgovora (svi odgovori treba da budu potvrđeni posle ≥ 4 nedelje):**

CHR: studija 0110 [WBC $< 10 \times 10^9/L$, trombociti $< 450 \times 10^9/L$, mijelocit+metamijelocit $< 5\%$ u krvi, bez blastocita i promijelocita u krvi, bazofili $< 20\%$, bez ekstramedularne aktivnosti] i u studijama 0102 i 0109 [ANC $\geq 1,5 \times 10^9/L$, trombociti $\geq 100 \times 10^9/L$, nema blastocita u krvi, BM blastocit $< 5\%$ a bez ekstramedularne bolesti].

NEL(*no evidence of leukaemia*): isti kriterijumi kao za CHR ali ANC $\geq 1 \times 10^9/L$ a trombociti $\geq 20 \times 10^9/L$ (samo 0102 i 0109).

RTC (*return to chronic phase*) $< 15\%$ blastocita BM i PB, $< 30\%$ blastocita+promijelocita u BM i PB, $< 20\%$ bazofila u PB, bez ekstramedularne bolesti osim slezine i jetre (samo za 0102 i 0109).

BM (*bone marrow*) = koštana srž, PB (*peripheral blood*) = periferna krv

² **Kriterijumi citogenetskog odgovora:**

Glavni odgovor obuhvata i kompletan i parcijalan odgovor: kompletan (0% Ph+ metafaze), parcijalna (1-35%)

³ Kompletan citogenetski odgovor potvrđen drugom citogenetskom evaluacijom koštane srži obavljenom bar jedan mesec nakon početnog ispitivanja koštane srži.

Pedijatrijski pacijenti: Ukupno 26 pedijatrijskih pacijenata uzrasta < 18 godina sa ili hroničnom fazom CML (n= 11) ili CML u blastnoj krizi ili Ph+ akutnoj leukemiji (n = 15) uključeno je u fazu I studije sa povećavanjem doza. To je bila populacija prethodno obimno lečenih pacijenata, pošto je 46% prethodno imalo BMT (*bone marrow transplant*), a 73% je primilo hemoterapiju koja se sastojala od nekoliko lekova. Pacijenti su lečeni dozama imatiniba od 260 mg/m²/dan (n = 5), 340 mg/m²/dan (n = 9), 440 mg/m²/dan (n = 7) i 570 mg/m²/dan (n = 5). Od 9 pacijenata sa hroničnom fazom CML i dostupnim citogenetskim podacima, 4 (44%) i 3 (33%) je postiglo kompletan i parcijalan citogenetski odgovor, sa stopom glavnog citogenetskog odgovora (MCyR) od 77%.

Ukupno 51 pedijatrijski pacijent sa novodijagnostikovanom i nelečenom CML u hroničnoj fazi uključen je u otvorenu, multicentričnu, studiju faze II, na jednoj grupi pacijenata. Pacijenti su lečeni lekom Alvetinib 340 mg/m²/dan. Nije bilo prekida u terapiji uzrokovanih toksičnošću koja je povezana sa dozom leka. Terapija imatinibom je dovela do brzog odgovora kod pedijatrijskih pacijenata sa novodijagnostikovanom CML sa kompletnim hematološkim odgovorom (CHR) od 78% nakon 8 nedelja terapije. Visok stepen CHR je praćen razvojem kompletnog citogenetskog odgovora (CCyR) od 65% što je komparabilno sa rezultatima dobijenim kod odraslih pacijenata. Osim toga, parcijalan citogenetski odgovor (PCyR) je uočen kod 16% pacijenata a glavni citogenetski odgovor (MCyR) kod 81% pacijenata. Kod većine pacijenata koji su postigli kompletan citogenetski odgovor, CCyR se razvio između 3. i 10. meseca lečenja sa srednjim vremenom do odgovora od 5,6 meseci, zasnovano na Kaplan-Meier-ovoj proceni.

Evropska Medicinska Agencija je odbacila obavezu podnošenja rezultata studija sa lekom imatinib u svim podgrupama pedijatrijskih pacijenata sa Filadelfija hromozom (bcr-abl translokacija) - pozitivnom hroničnom mijeloidnom leukemijom (videti odeljak 4.2).

Klinička ispitivanja kod Ph+ ALL

Novodijagnostikovana Ph+ ALL: u kontrolisanoj studiji (ADE10) imatiniba nasuprot indukciji hemoterapije kod 55 novodijagnostikovanih pacijenata, starosti 55 godina i više, imatinib primenjen kao pojedinačni lek indukovao je značajno veću stopu kompletnog hematološkog odgovora nego hemoterapija (96,3 % prema 50%; p = 0,0001). Kada je data spasonosna terapija imatinibom pacijentima koji nisu reagovali ili su loše reagovali na hemoterapiju, rezultat je bio da je 9 pacijenata (81,8%) od 11 postiglo kompletan hematološki odgovor. Ovaj klinički efekat bio je udružen sa većom redukcijom bcr-abl transkripta kod pacijenata lečenih imatinibom nego kod grupe na hemoterapiji posle 2 nedelje terapije (p = 0,02). Svi pacijenti su primili imatinib i konsolidovanu hemoterapiju (videti Tabelu 4) posle indukcije, a nivoi bcr-abl transkripta bili su identični kod obe grupe nakon 8 nedelja. Kao što je očekivano na osnovu toga kako je studija osmišljena, nisu uočene razlike u trajanju remisije, preživljavanju bez bolesti ili ukupnom preživljavanju, mada su pacijenti sa kompletnim molekulskim odgovorom i minimalnom rezidualnom bolešću imali bolji ishod u smislu trajanja remisije (p = 0,01) i preživljavanja bez bolesti (p = 0,02).

Rezultati uočeni kod populacije od 211 novodijagnostikovanih pacijenata od Ph+ ALL u 4 nekontrolisane kliničke studije (AAU02, ADE04, AJP01 i AUS01) su konzistentni sa rezultatima opisanim gore. Imatinib u kombinaciji sa indukcijom hemoterapije (videti Tabelu 4) doveo je do stope kompletnog hematološkog odgovora od 93% (147 od 158 procenjivih pacijenata) i stope glavnog citogenetskog odgovora od 90% (19 od 21 procenjivog pacijenta). Stopa kompletnog molekulskog odgovora bila je 48% (49 od 102 procenjiva pacijenta). Preživljavanje bez bolesti (DFS, disease-free survival) i ukupno preživljavanje (OS, overall survival) konstantno su prelazili 1 godinu i bili superiorniji u odnosu na prošlu kontrolu (DFS p < 0,001; OS p < 0,0001) u dve studije (AJP01 i AUS01).

Tabela 4 Režim hemioterapije primenjen u kombinaciji sa imatinibom

Studija ADE10	
Prethodna faza	DEX 10 mg/m ² oralno, dani 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dani 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekalno, dan 1
Indukcija remisije	DEX 10 mg/m ² oralno, dani 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dani 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 h), dani 7, 8, 14, 15; CP 500mg/m ² i.v.(1 h) dan 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., dani 22-25, 29-32
Terapija konsolidacije I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), dani 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² oralno, dani 1-20
Terapija konsolidacije II, IV,	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dani 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), dani 1-5
Studija AAU02	
Indukcijska terapija (<i>de novo</i> Ph+ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., dani 1-3, 15-16; VCR 2 mg ukupna doza i.v., dani 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dani 1, 8; Prednizon 60 mg/m ² oralno, dani 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² oralno, dani 1-28; MTX 15 mg intratekalno, dani 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekalno, dani 1, 8, 15, 22; Metilprednizolon 40 mg intratekalno, dani 1, 8, 15, 22
Konsolidacija (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1,000 mg/m ² /12 h i.v.(3 h), dana 1-4; Mitoksantron 10 mg/m ² i.v. dani 3- 5; MTX 15 mg intratekalno, dan 1; Metilprednizolon 40 mg intratekalno, dan 1
Studija ADE04	
Prethodna faza	DEX 10 mg/m ² oralno, dani 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dani 3-5; MTX 15 mg intratekalno, dan 1
Indukcijska terapija I	DEX 10 mg/m ² oralno, dani 1-5; VCR 2 mg i.v., dani 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m ² i.v., dani 6-7, 13-14
Indukcijska terapija II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), dani 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dani 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² oralno, dani 26-46
Terapija konsolidacije	DEX 10 mg/m ² oralno, dani 1-5; Vindezin 3 mg/m ² i.v., dan 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h), dan 1; Etopozid 250 mg/m ² i.v. (1 h) dani 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 h, svakih 12 h), dan 5

Studija AJP01	
Indukcijska terapija	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h), dan 1 Daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 h), dana 1-3, Vinkristin 1,3 mg/m ² , i.v., dana 1, 8, 15, 21 Prednizolon 60 mg/m ² /dan oralno
Konsolidaciona terapija	Naizmenične hemioterapijski kure: visoka doza hemioterapije pomoću MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), dan 1 i Ara-C 2 g/m ² i.v. (svakih 12 h), dana 2-3, tokom 4 ciklusa
Održavanje	VCR 1,3 g/m ² i.v., dan 1; Prednizolon 60 mg/m ² oralno, dana 1-5
Studija AUS01	
Indukcijsko-konsolidacijska terapija	Hiper-CVAD režim: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, svakih 12 h), dana 1-3; vinkristin 2 mg i.v., dana 4, 11; Doksorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 h), dan 4; DEX 40 mg/dan 1-4. dana i 11-14., alternira se sa MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), dan 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, svakih 12 h), dana 2-3 (ukupno 8 kura)
Održavanje	VCR 2 mg i.v. mesečno tokom 13 meseci; prednizolon 200 mg oralno, 5 dana mesečno tokom 13 meseci
Svi terapijski režimi uključuju davanje steroida za CNS profilaksu	
Ara-C: citozin arabinozid; CP: ciklofosfamid; DEX: deksametazon; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopurin VM26: tenipozid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenski	

Pedijatrijski pacijenti: U studiji I2301, ukupno 93 dece, adolescenata i mladih odraslih pacijenata (uzrasta od 1 do 22 godine) sa Ph+ ALL bilo je uključeno u jedno otvoreno, multicentrično, sekvencijalno kohortno nerandomizovano ispitivanje faze III i lečeno imatinibom (primenom doze od 340 mg/m²/dan) zajedno sa intenzivnom hemioterapijom nakon indukcione terapije. Imatinib je povremeno primenjivan u kohortama 1-5, pri čemu je terapija ranije počinjala i trajala sve duže od jedne do druge kohorte; pri čemu je kohorta 1 je primala terapiju najmanjeg inteziteta lekom imatinib, a kohorta 5 terapiju najvećeg inteziteta lekom imatinib (najduža terapija u danima uz kontinuirano doziranje imatiniba u prvim kurama hemioterapije). Kontinuirana svakodnevna izloženost imatinibu u ranoj fazi lečenja u kombinaciji sa hemioterapijom dovela je kod pacijenata iz kohorte 5 (n=50) do poboljšavanja stope 4-godišnje preživljavanje bez događaja (EFS, eng. *event-free survival*) u odnosu na ranije kontrolne kohorte (n=120) koje su primale standardnu hemioterapiju bez imatiniba (69,6% u odnosu na 31,6%). Procenjeno 4-godišnje ukupno preživljavanje (OS) pacijenata iz kohorte 5 bilo je 83,6%, u poređenju sa 44,8% u ranijoj kontrolnoj kohorti. Od 50 pacijenata u kohorti 5, 20 pacijenata (40%) bilo je sa transplantiranim hematopoeznim matičnim ćelijama.

Tabela 5: Režim hemioterapije primenjen u kombinaciji sa imatinibom u studiji I2301

Konsolidacioni blok 1 (3 nedelje)	VP-16 (100 mg/m ² /dan, IV): dani 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m ² /dan, IV): dani 1-5 MESNA (360 mg/m ² /doza q3h, x 8 doza dnevno, IV): dani 1-5 G-CSF (5 mikrogram/kg, SC): dan 6-15 ili dok ANC ne bude >1500 nakon najniže izmerene vrednosti (nadir) IT metotreksat (u skladu sa godinama): SAMO 1. dan Trostruka IT terapija (u skladu sa godinama): dana 8, 15
Konsolidacioni blok 2 (3 nedelje)	Metotreksat (5 g/m ² tokom 24 sata, IV): dan 1 Leukovorin (75 mg/m ² sata 36, IV; 15 mg/m ² IV ili PO q6h x 6 doza) iii: dana 2 i 3 Trostruka IT terapija (u skladu sa godinama): dana 1 ARA-C (3 g/m ² /doza q 12 h x 4, IV): dani 2 i 3 G-CFS (5 mikrograma/kg, SC): dan 4-13 ili dok ANC ne bude >1500 nakon najniže izmerene vrednosti (nadir)
Reindukcioni blok 1 (3 nedelje)	VCR (1,5 mg/m ² /dan, IV): dani 1, 8 i 15 DAUN (45 mg/m ² /dan bolus, IV): dani 1 i 2 CPM (250 mg/m ² /doza svakih 12h x 4 doze, IV): dani 3 i 4 PEG-ASP (2500 IJ/m ² , IM): dan 4 G-CSF (5 mikrograma/kg, SC): dan 5-14 ili dok ANC ne bude >1500 nakon najniže izmerene vrednosti (nadir) Trostruka IT terapija (u skladu sa godinama): dani 1 i 15 DEX (6 mg/m ² /dan, PO): dani 1-7 i 15-21
Blok intenzifikacije 1 (9 nedelja)	Metotreksat (5 g/m ² tokom 24 sata, IV): dana 1 i 15 Leukovorin (75 mg/m ² sata 36, IV; 15 mg/m ² IV ili PO q6h x 6 doza) iii: dani 2, 3, 16 i 17 Trostruka IT terapija (u skladu sa godinama): dani 1 i 22 VP-16 (100 mg/m ² /dan, IV): dani 22-26 CPM (300 mg/m ² /dan, IV): dani 22-26 MESNA (150 mg/m ² /dan, IV): dani 22-26 G-CFS (5mikrograma/kg, SC): dan 27-36 ili dok ANC ne bude >1500 nakon najniže izmerene vrednosti (nadir) ARA-C (3 g/m ² svakih 12 h, IV): dani 43, 44 G-CFS (5 mikrogram/kg, SC): dan 27-36 ili dok ANC ne bude >1500 nakon najniže izmerene vrednosti (nadir) L-ASP (6000 IJ/m ² , IM): dan 44
Reindukcioni blok 2 (3 nedelje)	VCR (1,5 mg/m ² /dan, IV): dani 1, 8 i 15 DAUN (45 mg/m ² /dan bolus, IV): dana 1 i 2 CPM (250 mg/m ² /doza svakih 12h x 4 doze, IV): dana 3 i 4 PEG-ASP (2500 IJ/m ² , IM): dana 4 G-CSF (5mikrogram/kg, SC): dan 5-14 ili dok ANC ne bude >1500 nakon najniže izmerene vrednosti (nadir) Trostruka IT terapija (u skladu sa godinama): dani 1 i 15 DEX (6 mg/m ² /dan, PO): dani 1-7 i 15-21

Blok intenzifikacije 2 (9 nedelja)	Metotreksat (5 g/m ² tokom 24 sata, IV): dani 1 i 15 Leukovorin (75 mg/m ² sata 36, IV; 15 mg/m ² IV ili PO q6h x 6 doza) iii: dani 2, 3, 16 i 17 Trostruka IT terapija (u skladu sa godinama): dani 1 i 22 VP-16 (100 mg/m ² /dan, IV): dani 22-26 CPM (300 mg/m ² /dan, IV): dani 22-26 MESNA (150 mg/m ² /dan, IV): dani 22-26 G-CFS (5 mikrograma/kg, SC): dan 27-36 ili dok ANC ne bude >1500 nakon najniže izmerene vrednosti (nadir ARA-C (3 g/m ² svakih 12 h, IV): dana 43, 44 L-ASP (6000 IJ/m ² , IM): dana 44
Održavanje (8-nedeljni ciklusi) Ciklusi 1-4	<u>MTX (5 g/m² tokom 24 sata, IV): dan 1</u> <u>Leukovorin (75 mg/m² sata 36, IV; 15 mg/m² IV ili PO q6h x 6 doza)</u> <u>iii: dani 2 i 3</u> <u>Trostruka IT terapija (u skladu sa godinama): dani 1 i 29</u> <u>VCR (1,5 mg/m²/dan, IV): dana 1, 29</u> <u>DEX (6 mg/m²/dan, PO): dani 1-5 i 29-33</u> <u>6-MP (75 mg/m²/dan, PO): dani 8-28</u> <u>Metotreksat (20 mg/m²/nedeljno, PO): dani 8, 15, 22</u> <u>VP-16 (100 mg/m², IV): dani 29-33</u> <u>CPM (300 mg/m², IV): dani 29-33</u> <u>MESNA IV: dani 29-33</u> <u>G-CFS (5 mikrogram/kg, SC): dani 34-43</u>
Održavanje (8-nedeljni ciklusi) Ciklus 5	Kranijalno zračenje (samo blok br. 5) 12 Gy u 8 frakcija kod svih pacijenata koji imaju CNS1 i CNS2 u trenutku dijagnozi 18 Gy u 10 frakcija kod pacijenata koji su CNS3 na dijagnozi VCR (1,5 mg/m ² /dan, IV): dani 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dan, PO): dani 1-5 i 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dan, PO): dani 11-56 (ne davati 6-MP od dana 6 do dana 10 kranijalnog zračenja počev od dana 1 ciklusa 5. Sa primenom 6-MP započeti 1. dana nakon završetka kranijalnog zračenja) Metotreksat (20 mg/m ² /nedeljno, PO): dani 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Održavanje (8-nedeljni ciklusi) Ciklusi 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /dan, IV): dani 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dan, PO): dani 1-5 i 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dan, PO): dani 11-56 Metotreksat (20 mg/m ² /nedeljno, PO): dani 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF= faktor stimulacije kolonija granulocita, VP-16 = etopozid, MTX=metotreksat, IV = intravenski, SC = supkutano, IT = intratekalo, PO = oralno, IM=intramuskularno, ARA-C=citarabin, CPM = ciklofosamid, VCR=vinkristin, DEX=deksametazon, DAUN= daunorubicin, 6-MP =6-merkaptopurin,

E.Coli L-ASP=L- asparaginaza, PEG-ASP=PEG asparaginaza, MESNA=2-merkaptotetan sulfonat natrijum, iii=ili dok nivo MTX ne bude < 0,1mikroM, q6h=svakih 6 sati, Gy = Grej

Studija AIT07 bila je multicentrična, otvorena, randomizovana studija faze III koja je uključivala 128 pacijenata (uzrasta od 1 do < 18 godina) lečenih imatinibom u kombinaciji sa hemioterapijom. Čini se da su podaci o bezbednosti leka iz ove studije sa pacijentima sa Ph+ ALL u skladu sa bezbednosnim profilom imatiniba.

Relapsna/refraktorna Ph+ ALL: Kada je imatinib korišćen kod pacijenata sa reapsnom/refraktornom Ph+ ALL, kod 53 od 411 pacijenata čiji je odgovor procenjivan, hematološki odgovor je bio 30% (9% kompletan odgovor), a veliki citogenetski odgovor je bio 23%. (od 411 pacijenata, 353 je lečeno u okviru programa proširenog pristupa bez sakupljanja podataka o primarnom odgovoru). Medijana vremena do progresije u celokupnoj populaciji od 411 pacijenata sa relapsnom/refraktornom Ph+ ALL kretala se od 2,6 do 3,1 meseca, a medijana ukupnog vremena preživljavanja kod 401 procenjenog pacijenta, bila je od 4,9 do 9 meseci. Podaci su bili slični kad su ponovo analizirani kako bi se uključili samo pacijenti starosti 55 godina ili stariji.

Kliničke studije kod MDS/MPD

Iskustvo sa imatinibom kod ove indikacije je veoma ograničeno i zasnovano na stopi hematološkog i citogenetskog odgovora. Nema kontrolisanih studija koje bi pokazale kliničku korist ili povećano preživljavanje. Jedna otvorena, multicentrična, studija faze II (studija B2225) je izvedena da bi se ispitala primena imatiniba kod različitih populacija pacijenata koji su patili od po život opasnih bolesti udruženih sa Abl, Kit ili PDGFR proteinskim tirozin kinazama. Ovo studija je uključilo 7 pacijenata sa MDS/MPD koji su lečeni sa 400 mg imatiniba dnevno. Tri pacijenta su ispoljila kompletan hematološki odgovor (CHR), a jedan pacijent je imao delimičan hematološki odgovor (PHR, partial haematological response). U vreme izvorne analize, tri od četiri pacijenta sa otkrivenim rearanžiranjem PDGFR gena ispoljilo je hematološki odgovor (2 CHR i 1 PHR). Starost ovih pacijenata kretala se od 20 do 72 godine.

Sproveden je opservacijski registar (studija L2401) da bi se prikupili podaci o dugoročnoj bezbednosti primene i efikasnosti kod pacijenata sa mijeloproliferativnim neoplazmama sa PDGFR- β preraspodelom, a koji su lečeni imatinibom. 23 pacijenta uključena u ovaj registar primala su imatinib sa medijanom dnevne doze od 264 mg (raspon: 100 do 400 mg) i medijanom vremena trajanja od 7,2 godine (raspon od 0,1 do 12,7 godina). Zbog opservacijske prirode ovog registra, podaci hematološke, citogenetske i molekularne procene bili su dostupni za 22, 9 odnosno 17 od 23 uključena pacijenta. Uz konzervativnu pretpostavku da pacijenti kod kojih nedostaju podaci nisu odgovorili na terapiju, CHR je zabeležen kod 20/23 (87%) pacijenata, CCyR kod 9/23 (39,1%) pacijenata odnosno MR (engl. *molecular response*) kod 11/23 (47,8%) pacijenata. Kad se stopa odgovora računa kod pacijenata sa najmanje jednom validnom procenom, stopa odgovora za CHR, CCyR i MR bila je 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) odnosno 11/17 (64,7%).

Dodatno, drugih 24 pacijenata sa MDS/MPD je opisano u 13 publikacija. 21 pacijent je lečen sa 400 mg imatiniba dnevno, dok su druga 3 pacijenta primila nižu dozu. Kod 11 pacijenata kod kojih je detektovano rearanžiranje PDGFR gena, 9 njih je postiglo kompletan hematološki odgovor a jedan delimičan hematološki odgovor. Starost ovih pacijenata kretala se od 2 do 79 godina. U nedavnoj publikaciji aktuelni podaci za 6 od tih 11 pacijenata otkrili su da su svi oni ostali u citogenetskoj remisiji (raspon 32-38 meseci). Ista publikacija je objavila rezultate dugoročnog praćenja za 12 MDS/MPD pacijenata sa rearanžiranjem PDGFR gena (5 pacijenata iz studije B2225). Ovi pacijenti su primali imatinib sa medijanom od 47 meseci (raspon 24 dana - 60 meseci). Kod 6 od ovih pacijenata sada je praćenje premašilo 4 godine. Jedanaest pacijenata je postiglo brz kompletan hematološki odgovor; deset je imalo potpunu rezoluciju citogenetskih abnormalnosti i smanjenje ili nestanak fuzijskih transkripta, mereno pomoću RT-PCR. Hematološki i citogenetski odgovor održavali su se za medijanu od 49 meseci (raspon 19-60) odnosno 47 meseci (raspon 16-59), respektivno. Ukupno preživljavanje je 65 meseci od dijagnoze (raspon 25-234). Davanje leka imatinib pacijentima bez genetske translokacije obično ne rezultuje bilo kakvim poboljšanjem.

Kod pedijatrijskih bolesnika s MDS/MPD-om nema kontrolisanih ispitivanja. U četiri publikovana prikaza slučaja zabeleženo je pet bolesnika s MDS/MPD-om povezanim s preraspodelom PDGFR gena. Starost ovih bolesnika kretala se u rasponu od 3 meseca do 4 godine, a imatinib je primenjivan u dozi od 50 mg dnevno ili u dozama u rasponu od 92,5 do 340 mg/m² dnevno. Svi bolesnici su postigli potpuni hematološki odgovor, citogenetski odgovor i/ili klinički odgovor.

Kliničke studije kod HES/CEL

Jedna otvorena, multicentrično klinička studija faze II (studija B2225) je izvedena da bi se ispitala primena imatiniba kod različite populacije pacijenata koji su patili od po život opasnih bolesti udruženih sa Abl, Kit ili PDGFR proteinskim tirozin kinazama. U ovoj studiji, 14 pacijenata sa HES/CEL lečeno je sa 100 mg do 1 000 mg imatiniba dnevno. Sledećih 162 pacijenata sa HES/CEL, opisanih u 35 publikovanih prikaza slučajeva i serija slučajeva primali su imatinib u dozama od 75 mg do 800 mg dnevno. Citogenetske abnormalnosti bile su procenjivane kod 117 od ukupne populacije od 176 pacijenata. Kod 61 od tih 117 pacijenata identifikovana je FIP1L1-PDGFR α fuzijska kinaza. Kod dodatna četiri pacijenata od HES nađeno je da su FIP1L1-PDGFR α pozitivni u druga 3 publikovana izveštaja. Svih 65 pacijenata pozitivnih na FIP1L1-PDGFR α fuzijsku kinazu postiglo je kompletan hematološki odgovor koji se mesecima održavao (raspon od 1+ do 44+ meseci, prekinuto u vreme izveštaja). Kao što je opisano u nedavnoj publikaciji, 21 od ovih 65 pacijenata takođe je postigao kompletnu molekulsku remisiju sa medijanom praćenja od 28 meseci (raspon 13-67 meseci). Starost ovih pacijenata kretala se od 25 do 72 godine. Istraživači su u prikazima slučajeva dodatno opisali poboljšanja u simptomatologiji i poremećajima funkcije drugih organa. Opisana su poboljšanja srčanog, nervnog sistema, kožnog/potkožnog tkiva, respiratornih/torakalnih/medijastinalnih organa, muskuloskeletnih organa, vezivnog tkiva, vaskularnog i gastrointestinalnog sistema organa.

Kod pedijatrijskih bolesnika sa HES/CEL-om nema kontrolisanih ispitivanja. U tri publikovana prikaza slučaja zabeležena su tri bolesnika s HES/CEL-om povezanim s preraspodelom PDGFR gena. Starost ovih bolesnika kretala se u rasponu od 2 do 16 godina, a imatinib je primenjivan u dozi od 300 mg/m² dnevno ili u dozama u rasponu od 200 do 400 mg dnevno. Svi bolesnici su postigli potpuni hematološki odgovor, potpuni citogenetski odgovor i/ili potpuni molekulski odgovor.

Klinička ispitivanja kod neoperabilnog i/ili metastatskog GIST-a

Jedna otvorena, randomizovana, multinacionalna studija faze II, bez kontrolne grupe izvedena je na pacijentima sa neoperabilnim ili metastatskim malignim gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST). U ovoj studiji 147 pacijenata je uključeno i randomizovano da prime 400 mg ili 600 mg oralno jednom dnevno u toku 36 meseci. Starost ovih pacijenata bila je od 18 do 83 godine i imali su patološku dijagnozu Kit-pozitivnih malignih GIST koji su neoperabilni i/ili metastatski. Imunohistohemija je rutinski obavljena na Kit antitelima (A-4502, poliklonski antiserum kunića, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) na osnovu analize metodom kompleksa avidin-biotin-peroksidaze posle izvlačenja antigena.

Primarni dokazi efikasnosti bili su zasnovani na udelima objektivnog odgovora. Tumori su morali biti merljivi na bar jednom obolelom mestu, a karakterizacija odgovora zasnovana je na kriterijumima Southwestern Oncology Group (SWOG). Rezultati su navedeni u Tabeli 6.

Tabela 6: Najbolji tumorski odgovori u ispitivanju STIB2222 (GIST)

Najbolji odgovor	Sve doze (n=147)
	400 mg (n=73) 600 mg (n=74)
	n (%)
Potpuni odgovor	1 (0,7)
Delimičan odgovor	98 (66,7)
Stabilna bolest	23 (15,6)
Progresivna bolest	18 (12,2)

Nije procenjivo	5 (3,4)
Nepoznato	2 (1,4)

Nije bilo razlike u stopi odgovora između dve dozne grupe. Značajan broj pacijenata koji su imali stabilnu bolest u vreme periodične analize postigao je delimičan odgovor sa dužom terapijom (medijana praćenja 31 mesec). Medijana vremena do odgovora bila je 13 nedelja (95% C.I. 12-23). Medijana vremena do neuspeha terapije kod onih koji su reagovali bila je 122 nedelje (95% C.I 106-147), dok je u ukupnoj populaciji u studiji to bilo 84 nedelje (95% C.I 71-109). Medijana ukupnog vremena preživljavanja nije dostignuta. Kaplan-Meier-ova procena za preživljavanje posle 36-mesečnog praćenja bila je 68%.

U dve kliničke studije (studija B2222 i međugrupna studija S0033) dnevna doza imatiniba bila je povećana na 800 mg kod pacijenata sa progresijom pri nižim dnevnim dozama od 400 mg ili 600 mg. Dnevna doza je povećana na 800 mg kod ukupno 103 pacijenata; 6 pacijenata postiglo je delimičan odgovor, a 21 stabilizaciju svoje bolesti posle povećanja doze za ukupno kliničko poboljšanje od 26%. Od raspoloživih podataka o bezbednosti, povećavanje doze na 800 mg dnevno kod pacijenata sa progresijom pri nižim dozama od 400 mg ili 600 mg dnevno izgleda da nije uticalo na bezbednosni profil imatiniba.

Klinička ispitivanja kod adjuvantnog GIST-a

U adjuvantnom režimu, imatinib je ispitivan u multicentričnoj, dvostruko-slepoj, dugotrajnoj, placebo kontrolisanoj studiji faza III (Z90001) na 773 pacijenta. Starost ovih pacijenata je bila od 18 do 91 godinu. Pacijenti uključeni u studiju imali su histološki dijagnostikovan primarni GIST sa ekspresijom Kit proteina (imunohistohemijski potvrđenom) i tumorom maksimalne dimenzije ≥ 3 cm. Potpuna resekcija primarnog GISTa obavljena je 14 - 70 dana pre uključivanja u studiju. Nakon resekcije primarnog GIST-a, pacijenti su randomizovani u dve grupe: 400 mg/dan imatiniba ili odgovarajući placebo u toku jedne godine.

Primarni parametar praćenja u studiji je bilo je preživljavanje bez ponovnog javljanja bolesti (RFS, recurrence free survival), definisano kao vreme od dana randomizacije do dana ponovnog javljanja bolesti ili smrti iz bilo kog razloga.

Imatinib je značajno produžio RFS, kod 75 % pacijenata nije došlo do ponovnog javljanja bolesti: tokom 38 meseci u grupi sa imatinibom nasuprot 20 meseci u placebo grupi (95% CIs, redom [30 - nemerljivo]; [14 - nemerljivo]); (hazardni odnos = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Nakon jedne godine ukupno RFS je bilo značajno bolje u grupi koja je primala imatinib (97,7%) u poređenju sa placebom (82,3%), ($p < 0,0001$). Rizik od ponovnog javljanja bolesti je tako smanjen za približno 89% u poređenju sa placebom (hazardni odnos = 0,113 [0,049 – 0,264]).

Rizik od povratka bolesti kod pacijenata nakon operacije primarnog GIST-a je retrospektivno procenjen na osnovu sledećih prognostičkih faktora: veličina tumora, mitotski indeks, lokalizacija tumora. Podaci o mitotskom indeksu su dostupni za 556 od 713 pacijenata u ukupnoj (ITT, intention-to- treat) populaciji. Rezultati analize podgrupa bolesnika razvrstani prema klasifikaciji rizika američkog Nacionalnog instituta za zdravlje: (NIH, United States National Institutes of Health) i Instituta za patologiju američkih oružanih snaga (AFIP, Armed Forces Institute of Pathology), prikazani su u Tabeli 7. Korist nije pokazana u grupama sa niskim ili veoma niskim rizikom. U studiji nije uočena korist za ukupno preživljavanje.

Tabela 7 Sažetak studije Z9001- RFS analiza prema NIH i AFIP klasifikaciji rizika

Kriterijum rizika	Nivo rizika	% pacijenata	No događaja/ No pacijenata	Ukupan hazardni odnos (95% CI)*	Stopa RFS (%)	
					12 meseci	24 meseca
			Imatinib - placebo		Imatinib - placebo	Imatinib - placebo
NIH	Nizak	29,5	0/86 - 2/90	N.E.	100 - 98,7	100 - 95,5
	Srednji	25,7	4/75 - 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 - 94,8	97,8 - 89,5

	Visok	44,8	21/140 - 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 - 64,0	80,7 - 46,6
AFIP	Veoma nizak	20,7	0/52 - 2/63	N.E.	100 - 98,1	100 - 93,0
	Nizak	25,0	2/70 - 0/69	N.E.	100 - 100	97,8 - 100
	Umereni	24,6	2/70 - 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 - 90,8	97,9 - 73,3
	Visok	29,7	16/84 - 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 - 56,1	79,9 - 41,5

*Ukupan period praćenja; N.E.- nije procenjeno

Drugo otvoreno multicentrično kliničko ispitivanje faze III (SSG XVIII/AIO) upoređivalo je 12 meseci lečenja sa imatinibom 400 mg/dan u odnosu na 36 meseci lečenja kod bolesnika nakon hirurške resekcije GIST-a s jednim od sledećih faktora: prečnik tumora > 5 cm i broj mitozā > 5/50 u vidnom polju mikroskopa pri velikom uvećanju (HPF, high power fields); ili prečnik tumora > 10 cm i bilo koji broj mitozā ili tumor bilo koje veličine sa brojem mitozā > 10/50 HPF ili ruptura tumora u peritonealnu šupljinu. Ukupno 397 bolesnika pristalo je učestvovati i biti randomizovano u kliničkom ispitivanju (199 bolesnika u 12-mesečnoj grupi i 198 bolesnika u 36-mesečnoj grupi), pri čemu je medijana starosti bila 61 godina (raspon od 22 do 84 godine). Medijana vremena praćenja bila je 54 meseca (od datuma randomizacije do završetka prikupljanja podataka), pri čemu je od randomizacije prvog bolesnika do završetka prikupljanja podataka prošlo 83 meseca.

Primarni ishod ispitivanja bilo je preživljavanje bez recidiva bolesti, definisano kao vreme od datuma randomizacije do datuma recidiva ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Trideset i šest (36) meseci lečenja imatinibom značajno je produžilo preživljavanje bez recidiva bolesti u poređenju sa 12 meseci lečenja imatinibom (uz ukupan hazardni odnos = 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (Tabela 8, Slika 1).

Osim toga, trideset i šest (36) meseci lečenja imatinibom značajno je produžilo ukupno preživljavanje (OS, overall survival) u poređenju sa 12 meseci lečenja imatinibom (hazardni odnos = 0,45 [0,22, 0,89], $p = 0,0187$) (Tabela 8, Slika 2).

Duže trajanje lečenja (> 36 meseci) može odložiti pojavu dodatnih recidiva; međutim uticaj tih rezultata na ukupno preživljavanje ostaje nepoznat.

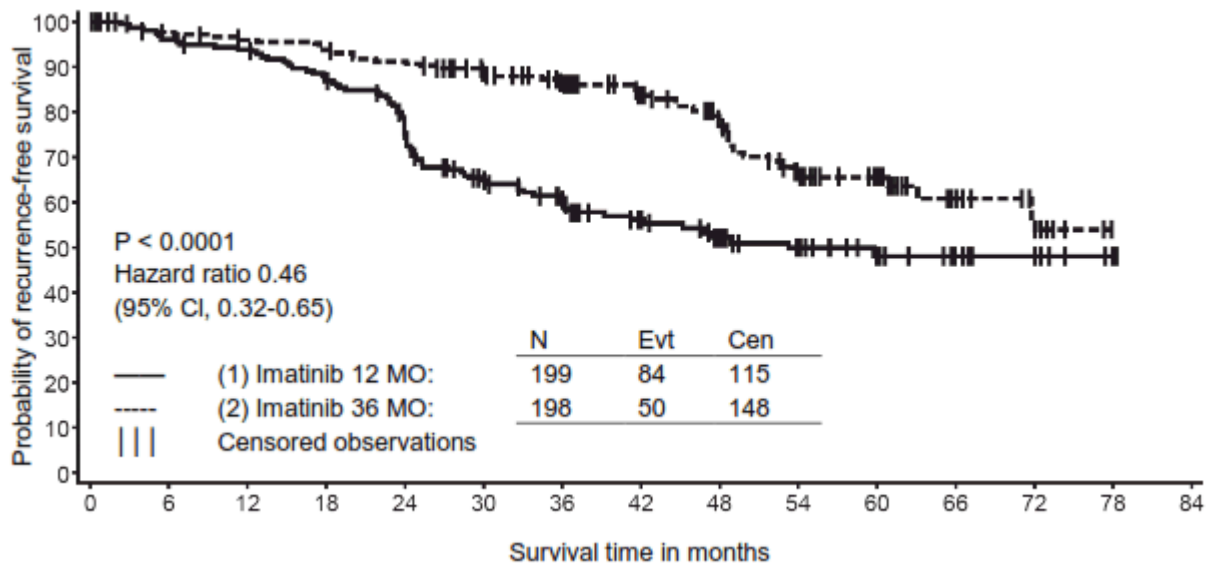
U grupi sa 12-mesečnim lečenjem umrlo je ukupno 25 bolesnika, a u grupi sa 36-mesečnim liječenjem 12 bolesnika.

U ITT analizi koja uključuje sve bolesnike uključene u ispitivanje 36-mesečno lečenje imatinibom bilo je superiornije od 12-mesečnog lečenja. U planiranoj analizi podgrupe prema vrsti mutacije hazardni odnos za preživljavanje bez recidiva bolesti kod 36-mesečnog lečenja bolesnika s mutacijama na 11. eksonu bio je 0,35 [95% CI: 0,22, 0,56]. Nikakav zaključak se ne može izvući za druge manje česte podgrupe mutacija zbog malog broja zabeleženih događaja.

Tabela 8: 12-mesečna i 36-mesečna terapija imatinibom (Studija SSGXVIII/AIO)

	Grupa lečena 12 meseci	Grupa lečena 36 meseci
RFS	%(CI)	%(CI)
12 meseci	93,7 (89,2 – 96,4)	95,9 (91,9 – 97,9)
24 meseca	75,4 (68,6 – 81,0)	90,7 (85,6 – 94,0)
36 meseci	60,1 (52,5 – 66,9)	86,6 (80,8 – 90,8)
48 meseci	52,3 (39,0 – 56,3)	78,3 (70,8 – 84,1)
60 meseci	47,9 (39,0 – 56,3)	65,6 (56,1 – 73,4)
Preživljavanje		
36 meseci	94,0 (89,5 – 96,7)	96,3 (92,4 – 98,2)
48 meseci	87,9 (81,1 – 92,3)	95,6 (91,2 – 97,8)
60 meseci	81,7 (73,0 – 87,8)	92,0 (85,3 – 95,7)

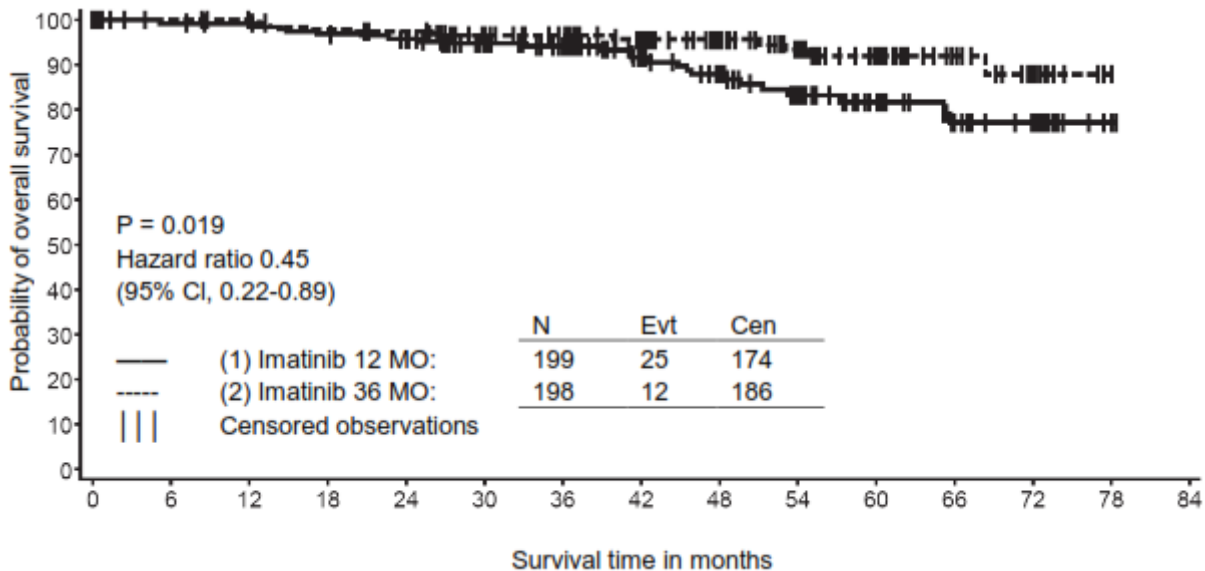
Slika 1. Kaplan-Meierova procena preživljavanja bez recidiva bolesti primarnog ishoda (ITT populacija)



Broj bolesnika izloženih riziku: broj događaja

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

Slika 2. Kaplan-Meierova procena ukupnog preživljavanja (ITT populacija)



Broj bolesnika izloženih riziku: broj događaja

(1)	199:0	190:2	188:2	183:6	176:8	156:10	140:11	105:14	87:18	64:22	46:23	27:25	20:25	2:25	0:25
(2)	198:0	196:0	192:0	187:4	184:5	164:7	152:7	119:8	100:8	76:10	56:11	31:11	13:12	0:12	

Kod pedijatrijskih bolesnika sa c-Kit pozitivnim GIST-om nema kontrolisanih ispitivanja. U sedam publikovanih prikaza slučaja zabeleženo je sedamnaest bolesnika sa GIST-om (sa ili bez Kit i PDGFR mutacijama). Starost ovih bolesnika kretala se u rasponu od 8 do 18 godina, a imatinib je primjenjivan, kao

adjuvantna i metastatska postavka, u dozama u rasponu od 300 do 800 mg dnevno. Za većina pedijatrijskih pacijenata lečenih od GIST-a nedostaju podaci koji potvrđuju c-Kit ili PDGFR mutacije što dovodi do mešanih kliničkih ishoda.

Klinička ispitivanja kod DFSP

Jedna otvorena, multicentrična, klinička studija faze II (studija B2225) izvedena je na 12 pacijenata sa DFSP lečenih imatinibom 800 mg dnevno. Starost pacijenata od DFSP kretala se od 23 do 75 godina; DFSP je bio metastatski, uz lokalni recidiv, nakon inicijalne hirurške resekcije i nije se smatrao pogodnim za dalju hiruršku resekciju u vreme uključivanja ovih pacijenata u studiju. Primarni dokaz o efikasnosti bio je zasnovan na stopi objektivnih odgovora. Od 12 uključenih pacijenata, 9 je reagovalo, jedan kompletno, a 8 delimično. Tri pacijenta koja su ispoljila delimičan odgovor su kasnije oslobođeni bolesti hirurškim zahvatom. Medijana trajanja terapije u studiji B2225 bila je 6,2 meseca, sa maksimumom trajanja od 24,3 meseca. Drugih 6 pacijenata sa DFSP lečenih imatinibom opisano je u 5 publikovanih prikaza pojedinačnih slučajeva, a starost im se kretala od 18 meseci do 49 godina. Odrasli pacijenti, opisani u objavljenoj literaturi, bili su lečeni ili sa 400 mg (4 slučaja) ili sa 800 mg (1 slučaj) imatiniba dnevno. Pet bolesnika odgovorilo je na lečenje, od toga su tri odgovora bila kompletna a dva delimična. Medijana trajanja terapije u objavljenoj literaturi kretala se između 4 nedelje i više od 20 meseci. Translokacija t(17:22) [(q22;q13)], ili njen genski proizvod, bili su prisutni kod skoro svih pacijenata koji su reagovali na terapiju imatinibom.

Kod pedijatrijskih bolesnika sa DFSP-om nema kontrolisanih ispitivanja. U tri publikovanih prikaza slučaja zabeleženo je 5 bolesnika sa DFSP-om i preraspodelom PDGFR gena. Starost ovih bolesnika kretala se u rasponu od novorođenčadi do 14 godina, a imatinib je primenjivan u dozi od 50 mg dnevno ili u dozama u rasponu od 400 mg do 520 mg/m² dnevno. Svi bolesnici su postigli delimičan i/ili potpuni odgovor.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika imatiniba

Farmakokinetika imatiniba je procenjena na ukupnom rasponu doza od 25 do 1000 mg. Farmakokinetički profili u plazmi bili su analizirani prvog dana i 7-og ili 28-og dana, do kada su koncentracije u plazmi dostigle ravnotežno stanje (*steady state*).

Resorpcija

Srednja apsolutna bioraspoloživost za imatiniba je 98%. Među pacijentima je postojala visoka varijabilnost u nivoima PIK-a imatiniba u plazmi posle oralne doze. Kad je davan sa masnim obrokom, obim resorpcije imatiniba bio je minimalno redukovano (11% smanjenja C_{max} i produženja t_{max} za 1,5 h), sa malim redukovanjem PIK-a (7,4%) u poređenju sa davanjem pri posnom obroku. Efekat prethodne gastrointestinalne operacije na resorpciju leka nije ispitivan.

Distribucija

U klinički relevantnim koncentracijama imatiniba, vezivanje za proteine plazme bilo je približno 95% na osnovu *in vitro* eksperimenata, uglavnom za albumin i alfa-kiseli-glikoprotein, sa malim vezivanjem za lipoprotein.

Metabolizam

Glavni cirkulišući metabolit kod ljudi je N-demetilovani piperazinski derivat, koji ispoljava sličnu aktivnost *in vitro* kao i matično jedinjenje. Plazma PIK za ovaj metabolit bio je samo 16% od PIK-a za imatinib. Vezivanje za proteine plazme N-demetilovanog metabolita slično je onom kod matičnog jedinjenja.

Imatinib i N-demetilovani metabolit zajedno su odgovorni za oko 65% cirkulišuće radioaktivnosti (PIK_(0-48 h)). Preostala cirkulišuća radioaktivnost sastojala se od brojnih manjih metabolita.

Rezultati *in vitro* pokazali su da je CYP3A4 glavni humani P450 enzim koji katalizuje biotransformaciju imatiniba. Od palete potencijalne komedikacije (acetaminofen, aciklovir, alopurinol, amfotericin, citarabin,

eritromicin, flukonazol, hidroksiureja, norfloksacin, penicilin V) samo eritromicin (IC_{50} 50 μ M) i flukonazol (IC_{50} 118 μ M) pokazali su inhibiciju metabolizma imatiniba koja može biti klinički relevantna.

Za imatinib je pokazano *in vitro* da je kompetitivni inhibitor markerskih supstrata za CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4/5. K_i vrednosti u humanim mikrozomima jetre bile su redom 27, 7,5 i 7,9 μ mol/L. Maksimalne koncentracije u plazmi imatiniba kod pacijenata su 2-4 μ mol/L, usled čega je inhibicija CYP2D6 i/ili CYP3A4/5-posredovanog metabolizma istovremeno datih lekova moguća. Imatinib nije uticao na biotransformaciju 5-fluorouracila, ali je inhibirao metabolizam paklitaksela kao rezultat kompetitivne inhibicije CYP2C8 ($K_i = 34,7$ μ m). Ova K_i vrednost je daleko viša od očekivanih nivoa imatiniba u plazmi pacijenta, pa se stoga ne očekuje nikakva interakcija nakon istovremenog davanja 5-fluorouracila ili paklitaksela i imatiniba.

Eliminacija

Na osnovu pronalazanja jedinjenja posle oralne doze imatiniba markiranog sa ^{14}C , približno 81% doze je pronađeno unutar 7 dana u fecesu (68% doze) i urinu (13% doze). Na nepromenjeni imatinib odlazilo je 25% doze (5% urin, 20% feces), a ostatak su bili metaboliti.

Farmakokinetika u plazmi

Nakon oralnog davanja zdravim dobrovoljcima, poluvreme eliminacije $t_{1/2}$ iznosilo je približno 18 h, potvrđujući da je doziranje jednom dnevno odgovarajuće. Povećanje srednjeg PIK-a sa povećanjem doze bilo je linearno, a doza proporcionalna u rasponu od 25 do 1000 mg imatiniba posle oralnog davanja. Nije bilo promena u kinetici imatiniba na ponovljeno davanje, a akumulacija je bila 1,5-2,5-puta u ravnotežnom stanju kad se dozira jednom dnevno.

Farmakokinetika kod pacijenata sa GIST-om

Kod pacijenata sa GIST-om ekspozicija u ravnotežnom stanju bila je 1,5 puta viša nego ona uočena kod pacijenata sa CML pri istoj dozi (400 mg dnevno). Na osnovu preliminarnе populacijske farmakokinetičke analize kod pacijenata sa GIST-om, za tri promenjive (albumin, WBC i bilirubin) pronađeno je da imaju statistički značajan odnos sa farmakokinetikom imatiniba. Smanjenje vrednosti albumina izazvale su redukciju klirensa (CL/f); pri višim nivoima WBC dolazilo je do redukcije CL/f. Međutim, ova povezanost nije dovoljno naglašena da bi opravdala podešavanje doze. U ovoj populaciji pacijenata, prisustvo jetrinih metastaza može potencijalno da dovede do hepatične insuficijencije i redukovanog metabolizma.

Populacijska farmakokinetika

Na osnovu populacijske farmakokinetičke analize kod CML pacijenata, postojao je mali efekat starosti na volumen distribucije (12% povećanja kod pacijenata > 65 godina). Za ovu promenu se ne smatra da je klinički značajna. Efekat telesne težine na klirens imatiniba je takav da se za pacijenta koji ima 50 kg očekuje srednji klirens od 8,5 L/h, dok se za pacijenta težine 100 kg klirens povećava do 11,8 L/h. Ove promene se ne smatraju dovoljnim da opravdaju podešavanje doze na osnovu telesne mase. Nema uticaja pola na kinetiku imatiniba.

Farmakokinetika kod dece

Kao i kod odraslih pacijenata, imatinib se brzo resorbuje posle oralnog davanja kod pedijatrijskih pacijenata u studijama faze I i faze II. Doziranje kod dece od 260 i 340 mg/m²/dan postizalo je istu ekspoziciju, respektivno, kao doze od 400 mg i 600 mg kod odraslih pacijenata. Poređenje PIK₍₀₋₂₄₎ na dan 8. i dan 1. Pri dozi od 340 mg/m²/dan pokazala je akumulaciju leka od 1,7 puta posle ponovljenog doziranja jednom dnevno.

Na osnovu farmakokinetičke analize zbirne populacije pedijatrijskih pacijenata sa hematološkim poremećajima (CML, Ph+ALL ili drugi hematološki poremećaji koji se leče imatinibom), klirens imatiniba povećava se sa rastom telesne površine (BSA). Nakon korekcije u odnosu na efekat telesne površine, ostale demografske odrednice kao što su starosna dob, telesna težina i indeks telesne mase, nisu imale klinički značajne efekte na izloženost imatinibu. Analizom je potvrđeno da je izloženost imatinibu kod pedijatrijskih pacijenata koji su primali 260 mg/m² jedanput na dan (najviše 400 mg jedanput na dan) ili 340 mg/m²

jedanput na dan (najviše 600 mg jedanput na dan) bila slična onoj kod odraslih pacijenata koji su primali imatinib 400 mg ili 600 mg jedanput na dan.

Poremećaj funkcije organa

Imatinib i njegovi metaboliti se u značajnoj meri ne izlučuju preko bubrega. Pacijenti sa blagim i umerenim poremećajem bubrežne funkcije izgleda da imaju veću ekspoziciju u plazmi od pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom. Povećanje je približno 1,5 do 2 puta, što odgovara povećanju od 1,5 puta plazminog AGP, za koji se imatinib snažno vezuje. Klirens slobodnog leka imatiniba je verovatno sličan među pacijentima sa bubrežnim poremećajem i onih sa normalnom bubrežnom funkcijom, pošto bubrežna ekskrecija predstavlja samo manji put eliminacije imatiniba (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Mada su rezultati farmakokinetičke analize pokazali da postoji znatna međuindividualna varijacija, srednja ekspozicija na imatinib nije se povećala kod pacijenata sa različitim stepenima disfunkcije jetre u poređenju sa pacijentima sa normalnom jetrinom funkcijom (videti odeljke 4.2, 4.4 i 4.8).

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički bezbednosni profil imatiniba procenjivan je na pacovima, psima, majmunima i kunićima.

Ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza otkrile su blage do umerene hematološke promene kod pacova, pasa i majmuna, praćenih promenama na koštanoj srži kod pacova i pasa.

Jetra je bila ciljni organ kod pacova i pasa. Blago do umereno povećanja nivoa transaminaza i blago sniženje holesterola, triglicerida, ukupnog proteina i albumina uočeno je kod obe vrste. Nisu videne histopatološke promene na jetri pacova. Teška toksičnost jetre zapažena je kod pasa lečenih 2 nedelje, sa povećanjem jetrinih enzima, hepatocelularne nekroze, nekroze i hiperplazije jetrinih puteva.

Bubrežna toksičnost zapažena je kod majmuna lečenih 2 nedelje, sa fokusnom mineralizacijom i dilatacijom bubrežnih tubula i tubularnom nefrozom. Povećanje ureje u krvi (*BUN, blood urea nitrogen*) i kreatinina zapaženo je kod nekoliko životinja. Kod pacova, hiperplazija prelaznog epitela u bubrežnim papilama i u mokraćnoj bešici bila je uočena pri dozama ≥ 6 mg/kg u 13-nedeljnoj studiji, bez promena u serumskim i urinarnim parametrima. Zapažen je povećan broj oportunističkih infekcija kod hroničnog lečenja imatinibom.

U 39-nedeljnoj studiji na majmunima, nije utvrđen NOAEL = no observed effect level (doza pri kojoj se ne opservira efekt) pri najnižoj dozi od 15 mg/kg, približno jedna trećina maksimalne humane doze od 800 mg prema telesnoj površini. Terapija je dovela do pogoršanja normalno suprimovane malarijske infekcije kod ovih životinja.

Imatinib se nije smatrao genotoksičnim kad je testiran u *in vitro* testovima sa bakterijskim ćelijama (*Ames-ov test*), *in vitro* testovima ćelija sisara (mišji limfom) i *in vivo* mikronukleusnom testu pacova. Pozitivni genotoksični efekti dobijeni su za imatinib na *in vitro* testovima ćelija sisara (ovarijum kineskog hrčka) za klastogenost (hromozomska aberacija) u prisustvu metaboličke aktivacije. Dva intermedijera u procesu proizvodnje, koji su takođe prisutni u finalnom proizvodu, su pozitivni na mutagenezu u *Ames-ovom* testu. Jedan od ovih intermedijera bio je takođe pozitivan na testu mišjeg limfoma.

U studiji fertilitnosti, na muškim pacovima doziranih 70 dana pre parenja, testisne i epididimisne težine i procenat pokretljivih spermatozoida bili su smanjeni pri 60 mg/kg, približno jednako kao i kod maksimalne kliničke doze od 800 mg/dan, prema telesnoj površini. Ovo nije viđeno pri dozama ≤ 20 mg/kg. Blaga do umerena redukcija spermatogeneze takođe je uočena kod pasa pri oralnim dozama ≥ 30 mg/kg. Kad su ženke pacova dozirane 14 dana pred parenje pa do 6. gestacijskog dana, nije bilo efekta na parenje ili broj skotnih ženki. Pri dozi od 60 mg/kg, ženke pacova imale su značajne post-implantacijske fetusne gubitke i smanjenje broja živih fetusa. Ovo nije uočeno pri dozama ≤ 20 mg/kg.

U oralnoj pre i postnatalnoj studiji razvoja na pacovima, zapažen je crveni vaginalni sekret u grupi sa 45 mg/kg/dan 14. ili 15. dana gestacije. Pri istoj dozi, broj mrtvorodenih mladunaca kao i onih koji su postpartusno uginuli 0. i 4. dana bio je povećan. Kod F₁ potomaka, pri istom nivou doze, srednje telesne mase bile su redukovane od rođenja do žrtvovanja, a broj legla koji je dostigao kriterijum za prepucijsku separaciju, bio je malo snižen. F₁ fertlnost nije bila pogođena, dok je povećan broj resorpcija i smanjen broj vijabilnih fetusa zapažen pri 45 mg/kg/dan. NOEL i za maternalne životinje i za F₁ generaciju bio je 15 mg/kg/dan (četvrtina maksimalne humane doze od 800 mg).

Imatinib je bio teratogen kod pacova koji su ga primili tokom organogeneze pri dozama ≥ 100 mg/kg, približno jednakim maksimalnim kliničkim dozama od 800 mg/dan, prema telesnoj površini. Teratogeni efekti uključivali su eksencefaliju ili encefalokele, odsutnu/smanjenu čeonu i odsutnu parijetalnu kost. Ovi efekti nisu viđeni pri dozama ≤ 30 mg/kg.

Juvenilna razvojna toksikološka studija na pacovima (dan 10 do 70 nakon okota) nije identifikovala nove ciljne organe u odnosu na već poznate ciljne organe kod odraslih pacova. U juvenilnoj toksikološkoj studiji, dejstvo na rast, odlaganje otvaranja vagine i odvajanje prepucijuma zapaženi su pri izloženosti koja iznosi približno 0,3 do 2 puta prosečne izloženosti kod dece pri primeni najviše preporučene doze od 340 mg/m². Osim toga, mortalitet mladih životinja (otprilike u fazi odbijanja od dojenja) zapažen je pri približno 2 puta većem pedijatrijskom izlaganju i primeni najviše preporučene doze od 340 mg/m².

Dvogodišnja studija kancerogenosti kod pacova na imatinibu pri 15, 30 i 60 mg/kg/dan rezultovala je statistički značajnom redukcijom životnog veka mužjaka pri 60 mg/kg/dan i ženki pri ≥ 30 mg/kg/dan. Histopatološki pregled uginulih otkrio je kardiomiopatiju (oba pola), hroničnu progresivnu nefropatiju (ženke) i papilom prepucijske žlezde kao glavne uzroke smrti ili razlog za žrtvovanje. Ciljni organi za neoplazijske promene bili su bubrezi, mokraćna bešika, uretra, prepucijska i klitorisna žlezda, tanko crevo, paratireoidne žlezde, nadbubrežne žlezde i nežlezdani želudac.

Papilom/karcinom prepucijske/klitorisne žlezde zapažan je od 30 mg/kg/dan naviše, predstavljajući približno 0,5 ili 0,3 puta humanu dnevnu ekspoziciju (zasnovanu na PIK-u) pri 400 mg/dan, odnosno 800 mg/dan, i 0,4 puta dnevne ekspozicije kod dece (zasnovano na PIK-u) pri 340 mg/m²/dan. NOEL je bio 15 mg/kg/dan. Bubrežni adenom/karcinom, papilom mokraćne bešike i uretre, adenokarcinomi tankog creva, adenomi paratireoidnih žlezda, benigni i maligni medularni tumori nadbubrežnih žlezda i neglandularni želudačni papilomi/karcinomi zapaženi su pri 60 mg/kg/dan, što je približno 1,7 ili 1 put humane dnevne ekspozicije (zasnovano na PIK-u) pri 400 mg/dan, odnosno 800 mg/dan, i 1,2 puta dnevne ekspozicije kod dece (zasnovano na PIK-u) pri 340 mg/m²/dan. NOEL je bio 30 mg/kg/dan.

Za ljude, mehanizam i relevantnost ovih nalaza studija kancerogenosti na pacovima, nisu još jasni.

Ne-neoplazijske lezije koje nisu identifikovane u ranijim pretkliničkim studija bile su na kardiovaskularnom sistemu, pankreasu, endokrinim organima i zubima. Najznačajnije promene uključivale su srčanu hipertrofiju i dilataciju, što dovodi do znakova srčane insuficijencije kod nekih životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Alvotinib, 100mg, film tableta i Alvotinib, 400mg, film tableta

Jezgro tablete:

Celuloza, mikrokristalna;

Povidon;

Krospovidon (Tip A);

Hidroksipropilceluloza, nisko supstituisana;

Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;

Magnezijum-stearat.

Film obloga:

Gvožđe (III)-oksid, crveni (E172);

Gvožđe (III)-oksid, žuti (E172);

Talk;

Hipromeloza;

Makrogol 400.

6.2. Inkompatibilnost

Nije poznata.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Alvotinib, 100 mg, film tableta

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVDC-aluminijumski blister sa 10 film tableta. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 12 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 120 film tableta) i Uputstvo za pacijenta.

Alvotinib, 400 mg, film tableta

Unutrašnje pakovanje je PVC/PE/PVDC-aluminijumski blister sa 10 film tableta. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalaze 3 blistera sa po 10 film tableta (ukupno 30 film tableta) i Uputstvo za pacijenta.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

ALVOGEN PHARMA D.O.O.

Pašnjačka bb, Barice, Plandište,

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

515-01-00706-18-002, Alvotinib, 120 x (100mg), film tableta

515-01-00709-18-002, Alvotinib, 30 x (400mg), film tableta

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Alvotinib film tableta, 120 x (100mg): 04.07.2013.

Alvotinib film tableta, 30 x (400mg): 04.07.2013.
Datum poslednje obnove dozvole:
Alvotinib film tableta, 120 x (100mg): 21.12.2018.
Alvotinib film tableta, 30 x (400mg): 21.12.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2018.