SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Imatinib Accord, 100 mg, film tablete
Imatinib Accord, 400 mg, film tablete

INN: imatinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna film tableta sadrži 100 mg imatiniba (u obliku imatinib-mesilata).
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.

Imatinib Accord, 100 mg, film tablete:
Braonkasto-narandžaste, okrugle, bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom „IM" na jednoj strani podeone linije i oznakom „T1" na drugoj strani podeone linije i bez oznake na drugoj strani tablete.

Imatinib Accord, 400 mg, film tablete:
Braonkasto-narandžaste, ovalne, bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom „IM" na jednoj strani podeone linije i oznakom „T2" na drugoj strani podeone linije i bez oznake na drugoj strani tablete.

Podeona linija nije namenjena za lomljenje tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Imatinib Accord je indikovan u terapiji:

- odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa novodijagnostikovanom hroničnom mijeloidnom leukemijom (*eng. chronic myeloid leukaemia,* CML) sa pozitivnim Filadelfija (Ph+) hromozom (bcr-abl) za koju se transplantacija koštane srži ne smatra prvom linijom terapije;
- odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ CML u hroničnoj fazi nakon neuspeha terapije interferonom-alfa, ili u ubrzanoj fazi ili blastnoj krizi;
- odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa novodijagnostikovanom akutnom limfoblastičnom leukemijom sa pozitivnim Filadelfija hromozomom (*eng. acute lymphoblastic leukaemia,* Ph+ ALL) uz hemoterapiju;
- odraslih pacijenata sa relapsnim ili refraktornim Ph+ ALL-om u obliku monoterapije;
- odraslih pacijenata sa mijelodisplastičnim/mijeloproliferativnim bolestima (*eng. myelodisplastic/myeloproliferative diseases,* MDS/MPD) povezanim sa preraspodelama gena za receptor faktora rasta koji potiče od trombocita (*eng. platelet derived growth factor receptor,* PDGFR);
- odraslih pacijenata sa uznapredovalim hipereozinofilnim sindromom (*eng. hypereosinophilic syndrome,* HES) i/ili hroničnom eozinofilnom leukemijom (*eng. chronic eosinophilic leukaemia,* CEL) sa FIP1L1-PDGFRα preraspodelom.

Uticaj imatiniba na ishod transplantacije koštane srži nije utvrđen.

Lek Imatinib Accord je takođe indikovan u:

- terapiji odraslih pacijenata sa Kit (CD117) pozitivnim neresektabilnim i/ili metastatskim malignim gastrointestinalnim stromalnim tumorima (eng. *gastrointestinal stromal tumors,* GIST);
- 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 (*eng. dermatofibrosarcoma protuberans,* DFSP) i odraslih pacijenata sa rekurentnim i/ili metastatskim DFSP kod kojih nije moguća operacija.

Kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata, efikasnost imatiniba se zasniva na ukupnim hematološkim i citogenetskim stopama odgovora i preživljavanja bez napredovanja bolesti kod pacijenata sa CML, na hematološkim i citogenetskim stopama odgovora kod pacijenata sa Ph+ ALL-om i MDS/MPD-om, na hematološkim stopama odgovora kod pacijenata sa HES/CEL-om i na objektivnim stopama odgovora kod odraslih pacijenata sa neresektabilnim i/ili metastatskim GIST-om i DFSP-om, te na preživljavanju bez rekurencije bolesti kod adjuvantnog lečenja GIST-a. Iskustvo sa imatinibom kod pacijenata sa MDS/MPD-om povezanim sa PDGFR preraspodelom gena je veoma ograničeno (videti odeljak 5.1). Osim za novodijagnostikovanu CML u hroničnoj fazi, ne postoje kontrolisana ispitivanja koja bi pokazala kliničku korist ili povećano preživljavanje za ove bolesti.

4.2. Doziranje i način primene

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

Doziranje kod odraslih pacijenata sa CML-om
Preporučena doza leka Imatinib Accord je 400 mg/dan kod odraslih pacijenta u hroničnoj fazi CML. Hronična faza CML se definiše kada su ispunjeni svi navedeni kriterijumi: blastociti u krvi i koštanoj srži <15%, bazofili u perifernoj krvi <20%, trombociti >100 x 10^9/l.

Za odrasle pacijente u ubrzanoj fazi bolesti, preporučena doza leka Imatinib Accord je 600 mg/dan. Ubrzana faza se definiše prisutvom bilo kojeg od sledećih kriterijuma: blastociti u krvi ili koštanoj srži ≥15% ali <30, blastociti plus promijelociti u krvi ili koštanoj srži ≥30% (pod uslovom da blastocita ima <30%), bazofili u perifernoj krvi ≥20%, trombociti <100 x 10^9/l nevezano uz terapiju.

Preporučena doza leka Imatinib Accord je 600 mg/dan za odrasle pacijente u blastnoj krizi. Blastna kriza se definiše kao prisustvo ≥ 30% blastocita u krvi ili koštanoj srži ili kao ekstramedularna bolest osim hepatosplenomegalije.

Trajanje terapije: U kliničkim istraživanjima, lečenje sa imatinibom je trajalo do progresije bolesti. Efekat prekida lečenja nakon postizanja potpunog citogenetskog odgovora nije ispitivan.

Povećanja doze od 400 mg do 600 mg ili 800 mg kod pacijenata čija je bolest u hroničnoj fazi, ili od 600 mg do maksimalnih 800 mg (primenjeno po 400 mg dva puta dnevno) kod pacijenata u ubrzanoj fazi ili blastnoj krizi, u odsustvu teških neželjenih dejstava leka i teške neutropenije ili trombocitopenije koja nije povezana sa leukemijom, može se razmotriti u sledećim okolnostima: progresija bolesti (u bilo kom trenutku); neuspeh u postizanju zadovoljavajućeg hematološkog odgovora posle najmanje 3 meseca terapije; neuspeh u postizanju citogenetskog odgovora nakon 12 meseci terapije; ili gubitak prethodno postignutog hematološkog i/ili citogenetskog odgovora. Nakon povećanja doze pacijente treba pažljivo pratiti, s obzirom na mogućnost povećanja učestalosti neželjenih reakcija pri većim dozama.

Doziranje kod dece i adolescenata sa CML
Kod dece i adolescenata doziranje treba da bude zasnovano na telesnoj površini (mg/m^2). Doza od 340 mg/m^2 na dan preporučuje se za decu i adolescente sa hroničnom fazom CML-a i sa uznapredovalom fazom

CML-a (pri tome se ne sme preći ukupna doza od 800 mg). Lek se može primeniti u vidu jedne dnevne doze ili se alternativno dnevna doza može podeliti u dve pojedinačne doze pri čemu se jedna primenjuje ujutro, a druga uveče. Preporučena doza je za sada zasnovana na malom broju pedijatrijskih pacijenata (videti odeljke 5.1 i 5.2). Nema iskustava sa primenom leka kod dece mlađe od 2 godine.

Kod dece kod koje nema teških neželjenih reakcija na lek i teške neutropenije ili trombocitopenije koja nije povezana sa leukemijom, povećanje doze od 340 mg/m^2 dnevno do 570 mg/m^2 dnevno (pri tome se ne sme preći ukupna doza od 800 mg), može se razmotriti u sledećim okolnostima: progresija bolesti (u bilo kom trenutku); neuspeh u postizanju zadovoljavajućeg hematološkog odgovora nakon najmanje 3 meseca terapije; neuspeh u postizanju citogenetskog odgovora posle 12 meseci terapije; ili gubitak prethodno postignutog hematološkog i/ili citogenetskog odgovora. Pacijente treba pažljivo pratiti nakon povećavanja doze s obzirom na to da postoji mogućnost povećanja učestalosti neželjenih reakcija pri većim dozama.

Doziranje kod odraslih pacijenata sa Ph+ ALL
Preporučena doza leka Imatinib Accord kod odraslih pacijenata sa Ph+ ALL-om je 600 mg/dan. Hematolozi, eksperti koji učestvuju u lečenju ove bolesti treba da vrše nadzor nad terapijom kroz sve faze lečenja.

Raspored terapije: Na osnovu postojećih podataka, imatinib se pokazao kao efikasan i bezbedan kada se primenjuje u dozi od 600 mg/dan u kombinaciji sa hemioterapijom u fazi indukcije, fazi konsolidacije i fazi održavanja hemioterapije (videti odeljak 5.1) kod odraslih pacijenata sa novodijagnostikovanom Ph+ ALL. Trajanje terapije imatinibom može da varira u zavisnosti od odabranog programa lečenja, ali uglavnom, duža izloženost imatinibu dala je bolje rezultate.

Kod odraslih pacijenata sa relapsnom ili refraktarnom Ph+ALL, primena imatiniba u monoterapiji u dozi od 600 mg/dan je bezbedna, efikasna i može se davati sve do pojave progresije bolesti.

Doziranje za Ph+ ALL kod dece i adolescenata
Doziranje kod dece i adolescenata treba da bude zasnovano na telesnoj površini (mg/m^2). Kod dece i adolescenata sa Ph+ ALL, preporučuje se primena dnevne doze od 340 mg/m^2 (pri tome se ne sme preći ukupna doza od 600 mg).

Doziranje kod pacijenata sa MDS/MPD
Za odrasle pacijente sa MDS/MPD preporučena doza leka Imatinib Accord je 400 mg/dan.

Trajanje terapije: U jedinom, do danas sprovedenom kliničkom ispitivanju, terapija imatinibom je primenjivana sve do progresije bolesti (videti odeljak 5.1). U vreme analize, medijana dužine terapije bila je 47 meseci (24 dana–60 meseci).

Doziranje kod pacijenata sa HES/CEL
Preporučena doza leka Imatinib Accord kod odraslih pacijenta sa HES/CEL je 100 mg/dan.

U odsustvu neželjenih reakcija na lek, može se razmotriti povećanje doze od 100 mg do 400 mg, ukoliko procene pokažu nezadovoljavajući odgovor na terapiju.

Terapiju treba nastaviti sve dok pacijent ima koristi od terapije.

Doziranje kod pacijenata sa GIST
Preporučena doza leka Imatinib Accord kod odraslih pacijenata sa inoperabilnim i/ili metastazirajućim malignim GIST je 400 mg/dan.

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

Trajanje terapije: u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata sa GIST, terapija imatinibom je nastavljena sve do progresije bolesti. U vreme analize, medijana dužine terapije bila je 7 meseci (7 dana do 13 meseci). Efekat prekida terapije nakon postizanja terapijskog odgovora nije ispitivan.

Preporučena doza leka Imatinib Accord kao adjuvantne terapije odraslih pacijenata nakon resekcije GIST je 400 mg/dan. Optimalno trajanje terapije još uvek nije ustanovljeno. Dužina terapije u kliničkom ispitivanju vezanom uz ovu indikaciju bila je 36 meseci (videti odeljak 5.1).

Doziranje kod pacijenata sa DFSP
Preporučena doza leka Imatinib Accord kod odraslih pacijenata sa DFSP je 800 mg/dan.

Prilagođavanje doze kod neželjenih reakcija

Nehematološke neželjene reakcije
Ukoliko pri primeni imatiniba dođe do razvoja teške nehematološke neželjene reakcije, terapija se mora prekinuti dok se taj događaj na razreši. Nakon toga, terapija se može nastaviti, ukoliko je potrebno, u zavisnosti od početne težine neželjenog događaja.

Ukoliko dođe do povećanja koncentracije bilirubina > od 3 puta iznad utvrđene gornje granične vrednosti (eng. *Institutional upper limit normal,* IULN) ili vrednosti transaminaza jetre > od 5 puta IULN, treba prekinuti primenu imatiniba dok se koncentracija bilirubina ne vrati na vrednost < od 1,5 x IULN, a vrednosti transaminaza na < od 2,5 x IULN. Terapija lekom imatinib se potom može nastaviti sa smanjenom dnevnom dozom leka. Kod odraslih, doza treba da se smanji sa 400 mg na 300 mg ili sa 600 na 400 mg, ili sa 800 mg na 600 mg, a kod dece sa 340 na 260 mg/m^2/dan.

Hematološke neželjene reakcije
U slučaju teške neutropenije i trombocitopenije preporučuje se smanjenje doze ili prekid lečenja, kao što je prikazano u tabeli, u nastavku teksta.

Prilagođavanje doze kod neutropenije i trombocitopenije:

HES/CEL (početna doza 100 mg)	ANC < 1,0 x 10^9/l i/ili trombociti < 50 x 10^9/l	1. Prekinuti terapiju lekom Imatinib Accord dok ANC ne bude ≥ 1,5 x 10^9/l i trombociti ≥ 75 x 10^9/l. 2. Nastaviti terapiju lekom Imatinib Accord prethodnom dozom (tj. doza pre pojave teške neželjene reakcije).
Hronična faza CML-a, MDS/MPD i GIST (početna doza 400 mg) HES/CEL (doza od 400 mg)	ANC < 1,0 x 10^9/l i/ili trombociti < 50 x 10^9/l	1. Prekinuti terapiju lekom Imatinib Accord dok ANC ne bude ≥ 1,5 x 10^9/l i trombociti ≥ 75 x 10^9/l. 2. Nastaviti terapiju lekom Imatinib Accord prethodnom dozom (tj. doza pre pojave teške neželjene reakcije). 3. U slučaju da ANC ponovno iznosi < 1,0 x 10^9/l i/ili trombociti < 50 x 10^9/l, ponoviti korak 1 i nastaviti primenu leka Imatinib Accord u smanjenoj dozi od 300 mg.
Hronična faza CML-a kod pedijatrijskih pacijenata (doza od 340 mg/m^2)	ANC < 1,0 x 10^9/l i/ili trombociti < 50 x 10^9/l	1. Prekinuti terapiju lekom Imatinib Accord dok ANC ne bude ≥ 1,5 x 10^9/l i trombociti ≥ 75 x 10^9/l. 2. Nastaviti terapiju lekom Imatinib Accord prethodnom dozom (tj. doza pre pojave teške neželjene reakcije). 3. U slučaju da ANC ponovno iznosi < 1,0 x 10^9/l i/ili trombociti < 50 x 10^9/l, ponoviti korak 1 i nastaviti primenu imatiniba u smanjenoj dozi od 260 mg/m^2.
Ubrzana faza CML-a i blastna kriza i Ph+ ALL (početna doza 600 mg)	[a] ANC < 0,5 x 10^9/l i/ili trombociti < 10 x 10^9/l	1 Proveriti da li je citopenija povezana sa leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži). 2 Ako citopenija nije povezana sa leukemijom, smanjiti dozu leka Imatinib Accord na 400 mg. 3 Ako citopenija potraje 2 nedelje, dozu dodatno smanjiti na 300 mg. 4 Ako citopenija potraje 4 nedelje i još uvek nije povezana sa leukemijom, prekinuti primenu leka

		Imatinib Accord sve dok ANC ne bude ≥ 1 x 10^9/l i trombociti ≥ 20 x 10^9/l, nakon toga nastaviti terapiju u dozi od 300 mg.
Pedijatrijska ubrzana faza CML-a i blastna kriza (početna doza 340 mg/m^2)	[a] ANC < 0,5 x 10^9/l i/ili trombociti < 10 x 10^9/l	1. Proveriti da li je citopenija povezana sa leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži). 2. Ako citopenija nije povezana sa leukemijom, smanjiti dozu imatiniba na 260 mg/m^2. 3. Ako citopenija potraje 2 nedelje, dozu dodatno smanjiti na 200 mg/m^2. 4. Ako citopenija potraje 4 nedelje i još uvek nije povezana sa leukemijom, prekinuti primenu leka Imatinib Accord sve dok ANC ne bude ≥ 1 x 10^9/l i trombociti ≥ 20 x 10^9/l, nakon toga nastaviti terapiju u dozi od 200 mg/m^2.
DFSP (doza od 800 mg)	ANC < 1,0 x 10^9/l i/ili trombociti < 50 x 10^9/l	1. Prekinuti terapiju lekom Imatinib Accord sve dok ANC ne bude ≥ 1,5 x 10^9/l i trombociti ≥ 75 x 10^9/l 2. Ponovno uvesti terapiju imatinibom u dozi od 600 mg. 3. U slučaju da ANC ponovno iznosi < 1,0 x 10^9/l i/ili trombociti < 50 x 10^9/l, ponoviti korak 1 i nastaviti primenu imatiniba u smanjenoj dozi od 400 mg.
ANC = ukupan broj neutrofila (eng. *absolute neutrophil count*) [a] javlja se nakon najmanje 1 meseca terapije		

Posebne populacije

Insuficijencija jetre:
Imatinib se uglavnom metaboliše u jetri. Pacijentima sa blagim, umerenim ili teškim poremećajem funkcije jetre treba dati minimalnu preporučenu dozu od 400 mg dnevno. Doza se može redukovati ako se lek ne podnosi (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.2).

Klasifikacija poremećaja funkcije jetre:

Poremećaj funkcije jetre	Testovi funkcije jetre
Blaga	Ukupna koncentracija bilirubina: = 1,5 ULN AST: > ULN (može biti normalan ili < ULN ako je ukupna koncentracija bilirubina > ULN)
Umerena	Ukupna koncentracija bilirubin: >1,5–3,0 ULN AST: bilo koja vrednost
Teška	Ukupni bilirubin: >3–10 ULN AST: bilo koja vrednost

ULN = institucionalna gornja granica normale (eng. *upper limit of normal for the institution*), gornje granične vrednosti za utvrđivanje stepena poremećaja funkcije jetre
AST = aspartat-aminotransferaza

Oštećenje funkcije bubrega:
Pacijentima sa poremećajem funkcije bubrega ili na dijalizi treba primeniti minimalnu preporučenu dozu od 400 mg dnevno kao početnu dozu. Međutim, kod ovih pacijenata preporučuje se oprez. Doza se može smanjiti u slučaju lošeg podnošenja leka. Ako se primenjena doza dobro podnosi, može se povećati, ukoliko nema dovoljno efikasnosti (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Starije osobe:
Farmakokinetika imatiniba nije posebno ispitivana kod starijih osoba. Nisu zapažene značajne farmakokinetičke razlike vezane za godine kod odraslih pacijenata u kliničkim ispitivanjima koja su

uključivala preko 20% pacijenata od 65 godina i starijih. Nije neophodna posebna preporuka za doziranje kod starijih osoba.

Pedijatrijska populacija:
Nema iskustva sa primenom leka kod dece sa CML mlađe od 2 godine i kod dece sa Ph+ ALL mlađe od 1 godine (videti odeljak 5.1). Postoji veoma ograničeno iskustvo kod dece i adolescenata sa MDS/MPD-om, DFSP-om, GIST-om i HES/CEL-om.

Bezbednost i efikasnost imatiniba kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina sa MDS/MPD-om, DFSP-om, GIST-om i HES/CEL-om nisu utvrđene u kliničkim ispitivanjima. Postojeći publikovani podaci prikazani su u odeljku 5.1, ali se ne mogu dati nikakve preporuke u pogledu doziranja.

Način primene

Propisanu dozu treba primenjivati oralno, uz obrok i sa vodom (velika čaša), kako bi se smanjio rizik od gastrointestinalnih iritacija. Doze od 400 mg ili 600 mg treba primeniti jednom dnevno, dok dnevnu dozu od 800 mg treba primeniti u dve doze od po 400 mg, ujutro i uveče.

Za pacijente koji ne mogu da progutaju film tablete, tablete se mogu rastvoriti u čaši negazirane vode ili soka od jabuke. Potreban broj tableta treba staviti u napitak odgovarajuće zapremine (približno 50 mL za tabletu od 100 mg, i 200 mL za tabletu od 400 mg) i promešati sa kašičicom. Suspenziju treba odmah primeniti nakon potpunog rastvaranja tableta(e).

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

U slučaju kada se lek imatinib primenjuje istovremeno sa drugim lekovima, postoji mogućnost interakcije lekova. Potreban je oprez kada se lek imatinib uzima sa inhibitorima proteaze, azolnim antimikoticima, određenim makrolidima (videti odeljak 4.5), CYP3A4 supstratima – sa uskom terapijskom širinom (kao što su 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 imatinibu, potencijalno povećavajući rizik od terapijskog neuspeha. Zbog toga, treba izbegavati istovremenu primenu jakih induktora CYP3A4 i imatiniba (videti odeljak 4.5).

Hipotiroidizam
Kod pacijenata kod kojih je obavljena tiroidektomija i koji su na supstitucionoj terapiji levotiroksinom zabeleženi su klinički slučajevi hipotiroidizma tokom terapije imatinibom (videti odeljak 4.5). Kod ovih pacijenata nivoe tiroidno stimulirajućeg hormona - TSH (eng. *Thyroid-stimulating hormone*) treba pažljivo pratiti.

Hepatotoksičnost
Metabolizam imatiniba odvija se uglavnom u jetri, a samo 13% ekskrecije ide preko bubrega. Kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre (blagom, umerenom ili teškom), perifernu krvnu sliku i enzime jetre treba pažljivo pratiti (videti odeljke 4.2, 4.8 i 5.2). Potrebno je imati na umu da pacijenti koji imaju GIST mogu da imaju metastaze u jetri koje mogu dovesti do oštećenja funkcije jetre.

Slučajevi oštećenja funkcije jetre, uključujući insuficijeniciju i nekrozu jetre, uočeni su kod primene imatiniba. Kad se imatinib kombinuje sa hemioterapijskim režimima velikih doza, uočava se povećanje broja ozbiljnih hepatičkih reakcija. U slučajevima kada se imatinib kombinuje sa hemioterapijskim režimima, za

koje je poznato da su povezani sa poremećajem funkcije jetre, funkciju jetre treba pažljivo pratiti (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Retencija tečnosti
Pojave teške retencije tečnosti (pleuralna efuzija, edem, edem pluća, ascites, površinski edem) zabeleženi su kod približno 2,5% novodijagnostikovanih pacijenata sa CML koji uzimaju imatinib. Zato se posebno preporučuje da se ti pacijenti redovno mere. Neočekivan i brz dobitak telesne mase treba pažljivo istražiti i, po potrebi, preduzeti odgovarajuće suportivne i terapijske mere. U kliničkim ispitivanjima, došlo je do povećanja učestalosti ovih događaja kod starijih pacijenata i onih sa prethodnom istorijom srčane bolesti. Zato treba biti posebno oprezan kod pacijenata sa poremećajem funkcije srca.

Pacijenti sa oboljenjem srca
Pacijente sa oboljenjem srca, faktorima rizika za pojavu srčane insuficijencije ili sa insuficijencijom bubrega u anamnezi treba pažljivo pratiti, a bilo koje pacijente sa znacima ili simptomima koji ukazuju na srčanu ili insuficijenciju bubrega treba procenjivati i lečiti.

Kod pacijenata sa hipereozinofilnim sindromom (engl. *hypereosinophilic syndrome*, HES) sa okultnom infiltracijom HES ćelija unutar miokarda, izolovani slučajevi kardiogenog šoka/disfunkcije leve komore su bili povezani sa degranulacijom HES ćelija nakon uvođenja terapije imatinibom. Zabeleženo je da je ovo stanje bilo reverzibilno primenom sistemskih steroida, cirkulacijskih suportivnih mera i uz privremen prestanak primene imatiniba. Povremeno je dolazilo do srčanih neželjenih dejstava prilikom primene imatiniba, i zbog toga treba imati na umu obavljanje pažljive procene odnosa korist/rizik terapije imatinibom u populaciji oboleloj od HES/CEL pre započinjanja terapije.

Mijelodisplastične/mijeloproliferativne bolesti sa PDGFR preraspodelom gena mogu biti udružene sa visokim koncentracijama eozinofila. Pre nego što se primeni imatinib treba razmotriti procenu kardiologa, rezultate ehokardiograma i određivanje koncentracije troponina u serumu kod pacijenata sa HES/CEL, kao i kod pacijenata sa MDS/MPD udruženim sa velikim vrednostima eozinofila. Ako bilo koji od ovih pokazatelja nije u očekivanim granicama, prilikom započinjanja terapije treba razmotriti kontrolni pregled kod specijaliste kardiologije i profilaktičku primenu sistemskih steroida (1-2 mg/kg) tokom jedne do dve nedelje, istovremeno uz imatinib.

Gastrointestinalna krvarenja
U kliničkoj studiji u kojoj su učestvovali pacijenti sa neresektabilnim i/ili metastatskim GIST (*eng. gastrointestinal stromal tumors)*, prijavljene 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) zbog kojih bi pacijenti sa GIST-om bili izloženi većem riziku od bilo kog tipa krvarenja. Pošto su povećana vaskularnost i sklonost krvarenju karakteristika i deo kliničkog toka GIST-a, treba primeniti standardnu praksu i procedure za praćenje i lečenje krvarenja kod svih pacijenata.

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

Sindrom lize tumora
Zbog mogućeg nastanka sindroma lize tumora (eng. *tumor lysis syndrome,* TLS), pre početka terapije imatinibom preporučuje se korekcija klinički značajne dehidratacije i lečenje visokih koncentracija mokraćne kiseline (videti odeljak 4.8).

Ponovna aktivacija virusa hepatitisa B
Kod pacijenata koji su hronični nosioci virusa hepatitisa B pojavila se ponovna aktivacija tog virusa nakon što su primili inhibitore BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim slučajevima je došlo do akutne insuficijencije jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda.
Pacijente je potrebno testirati na infekciju HBV pre početka terapije lekom Imatinib Accord. Pre početka terapije kod pacijenata sa pozitivnim serološkim nalazima na hepatitis B (uključujući one sa aktivnom

bolešću), kao i pacijenata za koje se pokaže da su pozitivni na HBV tokom terapije, potrebno je savetovati se sa stručnjacima za bolesti jetre i lečenje hepatitisa B. Nosioce virusa HBV kojima je potrebno lečenje lekom Imatinib Accord potrebno je pažljivo nadzirati radi utvrđivanja eventualnih znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om tokom terapije, kao i nekoliko meseci nakon završetka terapije (videti odeljak 4.8).

Fototoksičnost
Izlaganje direktnoj sunčevoj svetlosti je potrebno izbegavati ili svesti na najmanju moguću meru zbog rizika od fototoksičnosti povezanog sa lečenjem imatinibom. Pacijente je potrebno savetovati da koriste mere kao što su zaštitna odeća i sredstvo za sunčanje sa visokim faktorom zaštite od sunca (SPF).

Trombotična mikroangiopatija
Inhibitori BCR-ABL tirozin kinaze (TKI-evi) povezani su sa trombotičnom mikroangiopatijom (TMA), uključujući izveštaje o pojedinačnom slučaju za imatinib (videti odeljak 4.8). Ako se laboratorijski ili klinički nalaz povezan sa TMA-om javi kod pacijenata koji primaju lek Imatinib Accord, terapiju je potrebno prekinuti i sprovesti detaljno istraživanje TMA, uključujući ADAMTS13 aktivnost i određivanje anti-ADAMTS13-antitela. Ako su anti-ADAMTS13-antitela povećana istovremeno sa smanjenom ADAMTS13 aktivnošću, lečenje imatinibom se ne sme nastaviti.

Laboratorijski testovi
Tokom terapije imatinibom, potrebno je redovno kontrolisati kompletnu krvnu sliku. Terapija imatinibom kod pacijenata sa CML povezana je sa neutropenijom ili trombocitopenijom. Međutim, pojava ovih citopenija se verovatno povezuje sa stadijumom bolesti koji se leči i one su učestalije kod pacijenata sa ubrzanom fazom CML ili blastnom krizom u poređenju sa pacijentima u hroničnoj fazi CML. Terapija lekom Imatinib Accord može se prekinuti ili se doza može redukovati, kao što je preporučeno u odeljku 4.2.

Kod pacijenata koji uzimaju imatinib treba redovno kontrolisati funkciju jetre (vrednost transaminaze, koncentraciju bilirubina, vrednost alkalne fosfataze).

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega, izgleda da je izloženost imatinibu u plazmi veća nego kod pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega, verovatno zbog povećane vrednosti alfa-kiselog glikoproteina u plazmi (AGP), proteina koji vezuje imatinib, kod tih pacijenata. Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega treba da prime minimalnu početnu dozu. Pacijente sa teškim oštećenjem funkcije bubrega treba oprezno lečiti. Doza se može smanjiti ukoliko se ne toleriše dobro (videti odeljke 4.2 i 5.2).

Dugotrajno lečenje imatinibom može biti povezano sa klinički značajnim smanjenjem funkcije bubrega. Zato, funkciju bubrega treba ispitati pre početka terapije imatinibom i pažljivo pratiti tokom terapije, sa posebnom pažnjom kod onih pacijenata koji pokazuju faktore rizika za nastanak poremećaja funkcije bubrega. Ako se uoči poremećaj funkcije bubrega, 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 mladih u periodu preadolescencije koji su uzimali imatinib. U opservacionoj studiji u pedijatrijskoj populaciji sa CML, prijavljeno je statistički značajno smanjenje (nejasnog kliničkog značaja) medijana skora standardne devijacije za telesnu visinu nakon 12 i 24 meseca terapije u dve male podgrupe bez obzira na pubertetski status ili pol. Slični rezultati su zabeleženi u jednoj opservacionoj studiji kod pedijatrijske populacije sa ALL. Preporučuje se pažljivo praćenje rasta kod 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, teleprevir, nelfinavir, boceprevir; azolni antimikotici uključujući ketokonazol, itrakonazol, pozakonazol, vorikonazol; određeni makrolidi kao što su eritromicin, klaritromicin i telitromicin) mogu da smanje metabolizam i povećaju koncentracije imatiniba. Kod zdravih ispitanika je došlo do značajnog povećanja izloženosti imatinibu (srednji C_{max} i AUC imatiniba povećali su

se za 26%, odnosno 40%) kada se davao istovremeno sa pojedinačnom dozom ketokonazola (inhibitor CYP3A4). Treba biti oprezan kad se imatinib daje sa inhibitorima CYP3A4 grupe.

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 imatinibu, potencijalno povećavajući rizik od terapijskog neuspeha. Prethodna terapija višestrukim dozama rifampicina od 600 mg praćenim pojedinačnom dozom od 400 mg imatiniba rezultovala je smanjenjem vrednosti C_{max} i $AUC_{(0-\infty)}$ za najmanje 54%, odnosno 74%, od vrednosti bez terapije rifampicinom. Slični rezultati zapaženi su kod pacijenata sa malignim gliomima lečenih imatinibom dok su uzimali antiepileptike koji indukuju enzime (eng. *Enzyme-inducing anti-epileptic drugs,* EIAEDs), kao što su karbamazepin, okskarbamazepin i fenitoin. Vrednost AUC imatiniba u plazmi se smanjio za 73% u poređenju sa pacijentima koji nisu bili na terapiji sa EIAEDs. Treba izbegavati istovremenu primenu rifampicina ili drugih snažnih induktora CYP3A4 i imatiniba.

Aktivne supstance čija se koncentracija u plazmi može menjati pod uticajem imatiniba
Imatinib povećava srednju vrednost C_{max} i AUC simvastatina (supstrata CYP3A4) 2 puta, odnosno 3,5-puta, ukazujući na inhibiciju CYP3A4 imatinibom. Zato se preporučuje oprez prilikom primene imatiniba sa supstratima CYP3A4 koji imaju usku terapijsku širinu (npr. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaksel i hinidin). Lek Imatinib Accord može da poveća koncentracije drugih lekova u plazmi, koji se metabolišu preko CYP3A4 (npr. triazolobenzodiazepini, dihidropiridinski blokatori kalcijumskih kanala, određeni inhibitori HMG-CoA reduktaze, npr. statini, itd).

Zbog poznatog povećanog rizika od krvarenja povezanog sa primenom imatiniba (npr. hemoragije), pacijenti kojima su potrebni antikoagulansi treba da primaju heparin niske molekularne težine ili standardni heparin, umesto derivata kumarina kao što je varfarin.

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

In vitro, imatinib inhibira O-glukuronidaciju paracetamola sa K_i vrednošću od 58,5 μmol/l. Ova inhibicija nije zabeležena *in vivo* posle primene 400 mg imatiniba i 1000 mg paracetamola. Veće doze imatiniba i paracetamola nisu ispitivane.

Zato treba biti oprezan kada se istovremeno primenjuju velike doze imatiniba i paracetamola.

Ako se pacijenatima koji su imali tireoidektomiju i koji primaju levotiroksin, istovremeno primenjuje imatinib, izloženost levotiroksinu u plazmi može biti smanjena (videti odeljak 4.4). Zato se preporučuje oprez. Međutim, mehanizam uočene interakcije je za sada nepoznat.

Kod pacijenata sa Ph+ ALL, postoji kliničko iskustvo sa istovremenom primenom imatiniba sa hemioterapijom (videti odeljak 5.1), ali interakcije između imatiniba i lekova iz protokola hemioterapije nisu dobro utvrđene. Neželjena dejstva imatiniba, tj. 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). Prema tome, primena imatiniba u kombinaciji zahteva posebne mere opreza.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Ženama u reproduktivnom periodu mora se savetovati da koriste efikasne metode kontracepcije tokom terapije i najmanje 15 dana nakon prekida terapije lekom Imatinib Accord.

Trudnoća
Postoje ograničeni podaci o primeni imatiniba kod trudnica. Postoje postmarketinški izveštaji o spontanim pobačajima i kongenitalnim anomalijama odojčadi kod žena koje su koristile lek Imatinib Accord. Studije na životinjama, međutim, pokazale su reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3), a potencijalni rizik za plod je nepoznat. Lek Imatinib Accord ne treba primenjivati tokom trudnoće, osim ako to nije zaista neophodno. Ako se primenjuje tokom trudnoće, pacijentkinju treba obavestiti o potencijalnom riziku za plod.

Dojenje
Postoje ograničeni podaci o tome da se imatinib izlučuje u majčino mleko. U ispitivanjima izvedenim na dve dojilje ustanovljeno je da se i imatinib i njegovi aktivni metaboliti mogu naći u majčinom mleku. Odnos koncentracije leka u mleku i plazmi ispitivan kod jedne pacijentkinje je bio 0,5 za imatinib i 0,9 za metabolite, što ukazuje na veću distribuciju metabolita u mleko. Uzimajući u obzir kombinovanu koncentraciju imatiniba i metabolita i maksimalni dnevni unos mleka kod odojčadi, očekuje se niska ukupna izloženost (~10% terapijske doze). Ipak, s obzirom na to da efekati izloženosti malim dozama imatiniba kod odojčadi nisu poznati, žene ne treba da doje tokom terapije i najmanje 15 dana nakon prekida terapije lekom Imatinib Accord.

Plodnost
U pretkliničkim studijama, nije utvrđen uticaj imatiniba na plodnost mužjaka i ženki pacova, iako su primećeni efekti na reproduktivne parametre (videti odeljak 5.3). Nisu sprovedene studije kod pacijenata koji su primali imatinib o njegovom uticaju na plodnost i gametogenezu. Pacijenti koji su zabrinuti u vezi sa uticajem leka na plodnost treba da se konsultuju sa svojim lekarom.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila
Pacijenti sa uznapredovalim stadijumima maligniteta mogu da imaju brojna prateća medicinska stanja koja mogu delovati zbunjujuće, što otežava utvrđivanje uzroka neželjenih reakcija, usled različitih simptoma vezanih za postojeću bolest, njenu progresiju i istovremenu primenu brojnih drugih lekova.

U kliničkim ispitivanjima CML, prekidanje terapije usled neželjenih reakcija na lek 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 ispitivanju kod pacijenata sa gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST) primena leka je prekinuta usled neželjenih reakcija povezanih sa njegovom primenom kod 4% pacijenata.

Neželjene reakcije bile su slične kod svih indikacija, uz dva izuzetka. Mijelosupresija je češće primećena kod pacijenata sa CML nego kod pacijenata sa GIST, gde uzrok verovatno leži u osnovnoj bolesti. U studiji neresektabilnog i/ili metastatskog GIST, 7 (5%) pacijenata doživelo je krvarenje iz gastrointestinalnog trakta CTC stepena 3/4 (3 pacijenata), intratumorska krvarenja (3 pacijenata) ili oba (1 pacijent). Gastrointestinalna tumorska mesta su mogla biti izvor gastrointestinalnog krvarenja (videti odeljak 4.4). Gastrointestinalna i tumorska krvarenja mogu biti teška i ponekad sa smrtnim ishodom. Najčešće zabeležene (≥ 10%) neželjene reakcije koje su povezane sa primenom leka u obe situacije bile su blaga mučnina, povraćanje, dijareja, abdominalni bol, zamor, mialgija, grčevi mišića i osip. Površinski edemi bili su čest nalaz u svim ispitivanjima, a prvenstveno su opisivani kao periorbitalni ili edemi donjih udova. Međutim, ovi edemi su

retko bili teški i mogli su se regulisati diureticima, drugim suportivnom merama, ili smanjivanjem doze imatiniba.

Kada se imatinib kombinuje sa visokodoznom hemioterapijom kod Ph+ ALL pacijenata, zapažena je prolazna hepatotoksičnost u obliku povećanja vrednosti 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 novi problemi vezani za bezbednost.

Različite neželjene reakcije poput pleuralne efuzije, ascitesa, plućnog edema i brzog dobijanja na težini sa ili bez površinskog edema mogu se zajednički opisati 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 ozbiljne ili opasne po život i nekoliko pacijenata sa blastnom krizom je umrlo sa kompleksnom kliničkom anamnezom pleuralne efuzije, kongestivne srčane insuficijencije i insuficijencije bubrega. Nije bilo posebnih nalaza sa aspekta bezbednosti u kliničkim ispitivanjima sprovedenih u pedijatrijskoj populaciji.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

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

Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva predstavljena su redom prema učestalosti, počevši od najčešćih.

Neželjene reakcije i njihove učestalosti prikazane u Tabeli 1.

Tabela 1: Sažeti tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Infekcije i infestacije	
Povremeno:	Herpes zoster, herpes simplex, nazofaringitis, pneumonija[1], sinuzitis, celulitis, infekcija gornjeg respiratornog trakta, influenca, infekcija urinarnog trakta, gastroenteritis, sepsa
Retko:	Gljivične infekcije
Nepoznato:	Reaktivacija virusa hepatitisa B*
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	
Retko:	Sindrom lize tumora
Nepoznato:	Krvarenje tumora/nekroza tumora*
Poremećaji imunskog sistema	
Nepoznato:	Anafilaktički šok*
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
Veoma često:	Neutropenija, trombocitopenija, anemija
Često:	Pancitopenija, febrilna neutropenija
Povremeno:	Trombocitemija, limfopenija, depresija koštane srži, eozinofilija, limfadenopatija
Retko:	Hemolitička anemija, trombotična mikroangiopatija
Poremećaji metabolizma i ishrane	
Često:	Anoreksija
Povremeno:	Hipokalemija, povećan apetit, hipofosfatemija, smanjen apetit, dehidratacija, giht, hiperurikemija, hiperkalcemija, hiperglikemija, hiponatremija
Retko:	Hiperkalemija, hipomagnezemija
Psihijatrijski poremećaji	

Često:	Nesanica
Povremeno:	Depresija, smanjeni libido, anksioznost
Retko:	Stanje konfuzije
Poremećaji nervnog sistema	
Veoma često:	Glavobolja[2]
Često:	Vrtoglavica, parestezija, poremećaj ukusa, hipoestezija
Povremeno:	Migrena, somnolencija, sinkopa, periferna neuropatija, poremećaj pamćenja, išijas, sindrom nemirnih nogu, tremor, cerebralna hemoragija
Retko:	Povišen intrakranijalni pritisak, konvulzije, optički neuritis
Nepoznato:	Cerebralni edem*
Poremećaji oka	
Često:	Edem očnih kapaka, povećana lakrimacija, konjunktivalna hemoragija, konjunktivitis, suvo oko, zamućen vid
Povremeno:	Iritacija oka, bol u oku, orbitalni edem, krvarenje sklere, retinalna hemoragija, blefaritis, makularni edem
Retko:	Katarakta, glaukom, edem papile
Nepoznate učestalosti:	Krvarenje u staklastom telu*
Poremećaji uha i labirinta	
Povremeno:	Vrtoglavica, tinitus, gubitak sluha
Kardiološki poremećaji	
Povremeno:	Palpitacije, tahikardija, kongestivna srčana insuficijencija[3], edem pluća
Retko:	Aritmija, atrijalna fibrilacija, srčani zastoj, infarkt miokarda, angina pektoris, perikardna efuzija
Nepoznato:	Perikarditis*, srčana tamponada*
Vaskularni poremećaji[4]	
Često:	Crvenilo, hemoragija
Povremeno:	Hipertenzija, hematom, subduralni hematom, periferna hladnoća, hipotenzija, *Raynaud*-ov fenomen
Nepoznato:	Tromboza/embolija
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
Često:	Dispneja, epistaksa, kašalj
Povremeno:	Pleuralna efuzija[5], faringolaringealni bol, faringitis
Retko:	Pleuritični bol, plućna fibroza, plućna hipertenzija, plućna hemoragija
Nepoznato:	Akutna respiratorna insuficijencija[11]*, intersticijumska bolest pluća*
Gastrointestinalni poremećaji	
Veoma često:	Mučnina, dijareja, povraćanje, dispepsija, abdominalni bol[6]
Često:	Nadutost, distenzija abdomena, gastroezofagealni refluks, konstipacija, suva usta, gastritis
Povremeno:	Stomatitis, ulceracije u ustima, gastrointestinalna hemoragija[7], podrigivanje, melena, ezofagitis, ascites, gastrični ulkus, hematemeza, heilitis, disfagija, pankreatitis
Retko:	Kolitis, ileus, inflamatorna bolest creva
Nepoznato:	Ileus/intestinalna opstrukcija*, gastrointestinalna perforacija*, divertikulitis*, gastrična antralna vaskularna ektazija (GAVE)*
Hepatobilijarni poremećaji	
Često:	Povećane vrednosti enzima jetre
Povremeno:	Hiperbilirubinemija, hepatitis, žutica
Retko:	Insuficijencija jetre[8], nekroza jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Veoma često:	Periorbitalni edem, dermatitis/ekcem/osip
Često:	Svrab, otok lica, suva koža, eritem, alopecija, noćno znojenje, reakcija fotosenzitivnosti
Povremeno:	Pustulozni osip, kontuzija, pojačano znojenje, urtikarija, ekhimoza, povećana sklonost modricama, hipotrihoza, hipopigmentacija kože, eksfolijativni

	dermatitis, onihoklazija, folikulitis, petehije, psorijaza, purpura, hiperpigmentacija kože, bulozne erupcije, panikulitis[12]
Retko:	Akutna febrilna neutrofilna dermatoza (*Swee*t-ov sindrom), obezbojenje nokata, angioneurotski edem, vezikularni osip, multiformni eritem, leukocitoklastni vaskulitis, *Stevens-Johnson*-ov sindrom, akutni generalizovani pustulozni egzantem (AGEP), pemfigus*
Nepoznato:	Sindrom palmoplantarne eritrodisestezije*, lihenoidna keratoza*, *lichen planus**, toksična epidermalna nekroza*, osip uzrokovan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)*, pseudoporfirija*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
Veoma često:	Mišićni spazam i grčevi, mišićno-koštani bol uključujući mijalgiju[9], artralgiju, bol u kostima[10]
Često:	Otok zglobova
Povremeno:	Ukočenost zglobova i mišića, , osteonekroza*
Retko:	Mišićna slabost, artritis, rabdomioliza/miopatija
Nepoznato:	Zastoj u rastu kod dece i adolescenata*
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
Povremeno:	Bol u bubrezima, hematurija, akutna insuficijencija bubrega, povećana učestalost mokrenja
Nepoznato:	Hronična insuficijencija bubrega
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
Povremeno:	Ginekomastija, erektilna disfunkcija, menoragija, neredovna menstruacija, poremećaj seksualne funkcije, bol u bradavicama, uvećanje dojki, edem skrotuma
Retko:	Hemoragija žutog tela/hemoragijska cista na jajniku
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
Veoma često:	Retencija tečnosti i edem, zamor
Često:	Slabost, pireksija, anasarka, drhtavica, ukočenost
Povremeno:	Bol u grudima, slabost
Ispitivanja	
Veoma često:	Povećanje telesne mase
Često:	Smanjenje telesne mase
Povremeno:	Povećana koncentracija kreatinina u krvi, povećanje vrednosti kreatin fosfokinaze u krvi, povećanje vrednosti laktat dehidrogenaze u krvi, povećanje vrednosti alkalne fosfataze u krvi
Retko:	Povećanje vrednosti amilaze u krvi

* Ovi tipovi reakcija su prijavljeni uglavnom tokom postmarketinškog iskustva sa imatinibom. Ovo uključuje spontane prijave slučajeva, kao i ozbiljne neželjene događaje iz tekućih ispitivanja, programa proširenog pristupa, kliničkih farmakoloških studija i istraživačkih studija u neodobrenim indikacijama. Budući su ove reakcije prijavljene od strane populacije nepoznate veličine, nije uvek moguće pouzdano proceniti njihovu učestalost ili utvrditi uzročnu povezanost sa izloženošću imatinibu.

1. Pneumonija je najčešće prijavljivana kod pacijenata sa transformisanom CML i pacijenata sa GIST.
2. Glavobolja je bila najčešća kod pacijenata sa GIST-om.
3. Na osnovu procene 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, a krvarenje (hematom, hemoragija) najčešće kod pacijenata sa GIST i transformisanom CML (CML-AP i CML-BC).
5. Pleuralna efuzija bila je češća kod pacijenata sa GIST i pacijenata sa transformisanom CML (CMLAP i CML-BC) nego kod pacijenata sa hroničnom CML.

6+7 Bol u abdomenu i gastrointestinalna hemoragija bili su najčešće uočeni kod pacijenata sa GIST.

8. Prijavljeni su i neki slučajevi sa smrtnim ishodom nekroze i insuficijencije jetre.
9. Nakon stavljanja leka u promet primećen je mišićno-koštani bol koji se javlja tokom lečenja imatinibom, kao i nakon prekida lečenja.

[10] Mišićno-koštani bol i srodni događaji su češće uočeni kod pacijenata sa CML, nego kod GIST pacijenata.
[11] Smrtni slučajevi zabeleženi su kod pacijenata sa uznapredovalom bolešću, teškim infekcijama, teškom neutropenijom i drugim ozbiljnim popratnim stanjima.
[12] Uključujući nodozni eritem.

Poremećaji laboratorijskih testova

Hematologija
Kod CML-a, citopenija, a posebno neutropenija i trombocitopenija, bile su stalno prisutan nalaz u svim ispitivanjima, sa nagoveštajem veće učestalosti pri većim dozama ≥ 750 mg (ispitivanje faze I). Međutim, pojava citopenija takođe jasno zavisi od stadijuma bolesti, a učestalost neutropenija 3. ili 4. stepena (ANC < $1,0 \times 10^9$ /l) i trombocitopenija (broj trombocita < 50×10^9 /l) bila je između 4 i 6 puta veća u blastnoj krizi i ubrzanoj fazi (59-64% i 44-63% za neutropeniju, odnosno trombocitopeniju) u poređenju sa novodijagnostikovanim pacijentima u hroničnoj fazi CML (16,7% neutropenija i 8,9% trombocitopenija). Kod novodijagnostikovane CML u hroničnoj fazi, neutropenija stepena 4 (ANC <$0,5 \times 10^9$ /l) i trombocitopenija (broj trombocita <10×10^9 /l) zapažene su kod 3,6%, odnosno < 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 Imatinib Accord, ali u retkim slučajevima dolazi do trajnog prekida terapije. Kod pedijatrijskih pacijenata sa CML najčešće zapažene toksičnosti bile su citopenije 3. ili 4. stepena uključujući neutropeniju, trombocitopeniju i anemiju. Ovo se obično javlja u toku prvih nekoliko meseci terapije.

U studiji pacijenata sa neresektabilnim i/ili metastatskim GIST, anemija 3. i 4. stepena prijavljena je kod 5,4%, odnosno 0,7% pacijenata i moguća je povezanost sa gastrointestinalnim ili intratumorskim krvarenjima, bar kod nekih od tih pacijenata. Neutropenija 3. i 4. stepena viđena je kod 7,5%, odnosno 2,7% pacijenata, a trombocitopenija 3. stepena kod 0,7% pacijenata. Ni kod jednog pacijen,ta se nije razvila trombocitopenija 4. stepena. Smanjenje broja leukocita (WBC) i neutrofila javljalo se uglavnom tokom prvih šest nedelja terapije, a vrednosti su nakon toga ostale relativno stabilne.

Biohemija
Ozbiljno povećanje vrednosti transaminaza (<5%) ili koncentracije bilirubina (<1%) uočeno je kod pacijenata sa CML i 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 (studija B2222), zapažene su povećane vrednosti ALT (alanin aminotransferaze) 3. ili 4. stepena kod 6,8% pacijenata, a povećanje vrednosti AST (aspartat aminotransferaze) 3. ili 4. stepena kod 4,8% pacijenata. Povećanje koncentracije bilirubina bilo je manje od 3%.

Bilo je slučajeva citolitičkog i holestaznog hepatitisa i insuficijencije jetre; neki od njih su imali smrtni ishod, uključujući jednog pacijenta na velikoj dozi paracetamola.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Reaktivacija virusa hepatitisa B
Reaktivacija virusa hepatitisa B zabeležena je u vezi sa inhibitorima BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim slučajevima je došlo do akutne insuficijencije jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog 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 preporučene terapijske doze je ograničeno. Izolovani slučajevi predoziranja imatinibom su spontano prijavljivani ili su objavljeni u literaturi. U slučaju predoziranja, pacijenta treba posmatrati i preduzeti odgovarajuće simptomatsko lečenje. Prijavljeni ishod u ovim slučajevima je bio „poboljšanje" ili „oporavak". Prijavljivani su sledeći događaji sa različitim rasponima doza:

Populacija odraslih osoba
1200 do 1600 mg (trajanje je variralo od 1 do 10 dana): mučnina, povraćanje, proliv, osip, eritem, edem, oticanje, umor, mišićni spazam, trombocitopenija, pancitopenija, abdominalni bol, glavobolja, smanjen apetit.
1800 do 3200 mg (najviše 3200 mg dnevno tokom 6 dana): slabost, mialgija, povećana vrednost kreatinin fosfokinaze, povećana koncentracija 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, povećana vrednost transaminaza.
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 javili su se povraćanje, dijareja i anoreksija, dok je kod drugog trogodišnjeg dečaka koji je bio izložen pojedinačnoj dozi od 980 mg došlo do smanjenja broja leukocita i dijareje.

U slučaju predoziranja, potrebno je posmatrati pacijenta i sprovesti odgovarajuću suportivnu terapiju.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: antineoplastici, inhibitori BCR-ABL tirozin kinaze

ATC šifra: L01EA01

Mehanizam dejstva
Imatinib je mali molekul inhibitor protein-tirozin kinaze koji snažno inhibira Bcr-Abl tirozin kinazu (TK), kao i nekoliko TK receptora: Kit, receptor faktora matičnih ćelija (eng. *stem cell factor,* SCF) kodiran c-Kit proto-onkogenom, diskoidin domen receptore (engl. *discoidin domain receptors,* DDR1 i DDR2), receptore za faktor stimulacije kolonija (eng. *colony stimulating factor receptor,* CSF-1R) i receptore za trombocitni faktor rasta alfa i beta (PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Imatinib može da inhibira i celularne događaje do kojih dolazi aktivacijom ovih receptorskih kinaza.

Farmakodinamsko dejstvo
Imatinib je inhibitor protein-tirozin kinaze koji snažno inhibira Bcr-Abl tirozin kinazu na *in vitro*, celularnim i *in vivo* uslovima. Ovo 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), c-Kit, a inhibira PDGF- i SCF-posredovane ćelijske događaje. *In vitro*, imatinib inhibira proliferaciju i indukuje apoptozu u ćelijama gastrointestinalnog stromalnog tumora (GIST) koje ispoljavaju aktivaciju kit mutacije. Konstitutivna aktivacija PDGF receptora ili Abl protein tirozin kinaza, kao posledica fuzije sa raznim partnerskim proteinima ili konstitutivna produkcija PDGF uključena je u patogenezu MDS/MPD, HES/CEL i DFSP. Imatinib inhibira signalizaciju i proliferaciju ćelija izazvanu nepravilno regulisanom aktivnošću PDGFR i Abl kinaze.

Klinička ispitivanja kod hronične mijeloidne leukemije
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 ispitivanja koja bi pokazala kliničku korist, kao što je poboljšanje simptoma povezanih sa bolešću ili povećano preživljavanje.

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

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

Hronična faza, novodijagnostikovani pacijenti:
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 (engl. *complete haematological response*, CHR) nakon 6 meseci, povećanje broja leukocita (WBC), odsustvo glavnog citogenetskog odgovora (MCyR) nakon 24 meseca, gubitak odgovora (gubitak CHR-a ili MCyR-a) ili su teško podnosili terapiju, dozvoljeno je da pređu u drugu terapijsku grupu. U grupi koja je uzimala imatinib, pacijenti su lečeni dozom sa 400 mg dnevno. U IFN grupi, pacijenti su lečeni ciljnom dozom IFN od 5 MIU/m^2 /dan supkutano u kombinaciji sa supkutanim Ara-C 20 mg/m^2 /dan tokom 10 dana/mesec.

Ukupno 1106 pacijenata je bilo randomizovano, 553 u svakoj grupi. Početne karakteristike pacijenata bile su dobro izbalansirane između dve grupe. Medijana starost bila je 51 godina (raspon 18-70 godina), pri čemu je 21,9% pacijenata imalo ≥60 godina. Bilo je 59% muškaraca i 41% žena; 89,9% pripadnika bele rase, a 4,7% pripadnika crne rase. Sedam godina pošto je bio uključen poslednji pacijent, medijana vremena trajanja terapije prve linije bila je 82 meseca u imatinib grupi i 8 meseci u IFN grupi. Medijana vremena trajanja terapije kada je imatinib korišćen kao druga linija terapije bila je 64 meseca. Ukupno gledajući, kod pacijenata koji su primali imatinib kao prvu terapijsku liniju, prosečna dnevna doza iznosila 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 ubrzanu fazu ili blastna kriza; smrt; gubitak CHR ili MCyR; ili, kod pacijenata koji nisu postigli CHR, povećanje broja leukocita (WBC) uprkos odgovarajućim terapijskim merama. Veliki citogenetski odgovor, hematološki odgovor, molekularni odgovor (procena minimalne rezidualne bolesti), vreme do ubrzane faze ili blastne krize i preživljavanje su glavni sekundarni parametri efikasnosti. Podaci o odgovoru na terapiju prikazani su u Tabeli 2.

Tabela 2 Odgovor u studiji na pacijentima sa novodijagnostikovanom CML (podaci za 84 meseca)

(Najbolje stope odgovora)	**Imatinib** n=553	**IFN+Ara-C** n=553
Hematološki odgovor		
Stopa CHR n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*

[95% CI]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
Citogenetski odgovor		
Glavni odgovor n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% CI]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
Kompletan CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%*)
Parcijalni CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekularni odgovor**		
Veliki odgovor posle 12 meseci (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Veliki odgovor posle 24 meseca (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Veliki odgovor posle 84 meseca (%)	102/116=87,9%	3/4=75%

* p<0,001, *Fischer*-ov egzaktni test
**procenti molekularnog odgovora zasnovani na dostupnim uzorcima
Kriterijumi hematološkog odgovora (svi odgovori treba da budu potvrđeni nakon ≥ 4 nedelje):
WBC<10 x 10^9/l, trombociti < 450 x 10^9l, mijelociti+metamijelociti < 5% u krvi, nema blastocita i promijelocita u krvi, bazofili < 20%, nema ekstramedularnog uključivanja
Kriterijumi citogenetskog odgovora: kompletan (0% Ph+ metafaze), parcijalan (1-35%), manji (36- 65%) ili minimalan (66-95%). Veliki odgovor (0-35%) kombinuje i kompletan i parcijalan odgovor.
Kriterijumi velikog molekularnog odgovora: u perifernoj krvi redukcija od ≥ 3 logaritma u količini Bcr-Abl kopija (kvantitativno određivanje reverzne transkriptaze u stvarnom vremenu PCR metodom) u odnosu na standardizovane početne vrednosti

Stope kompletnog hematološkog odgovora, velikog citogenetskog odgovora i kompletnog citogenetskog odgovora na terapiju prve linije procenjivane su korišćenjem *Kaplan-Meier*-ovog pristupa, za koji su oni koji nisu odgovorili na terapiju bili isključeni na poslednjem pregledu. 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 odogovor (CHR) od 96,4% do 98,4%, i kompletan citogenetski odgovor (CCyR) od 69,5% do 87,2%.

Tokom 7 godina praćenja, bilo je 93 (16,8%) događaja progresije bolesti u grupi koja je primala imatinib: 37 (6,7%) uključivalo je progresiju u ubrzanu fazu/blastnu krizu, 31 (5,6%) gubitak MCyR, 15 (2,7%) gubitak CHR ili povećanje broja belih krvnih zrnaca (WBC), i 10 (1,8%) smrtnih slučajeva nevezanih za CML. Nasuprot tome, bilo je 165 (29,8%) događaja u grupi na IFN+Ara-C, od kojih se 130 dogodilo tokom prve linije terapije sa IFN+Ara-C.

Procenjena stopa pacijenata bez progresije u ubrzanu fazu ili blastnu krizu nakon 84 meseca bila je značajno veća u grupi koja je primala imatinib u poređenju sa grupom koja je primala IFN (92,5% u odnosu na 85,1%, p<0,001). Godišnja stopa progresije u ubrzanu fazu ili blastnu krizu opadala je sa vremenom tokom terapije i bila je manja od 1% godišnje u četvrtoj i petoj godini. Procenjena stopa preživljavanja bez progresije bolesti nakon 84 meseca bila je 81,2% u imatinib grupi i 60,6% u kontrolnoj grupi (p<0,001). Godišnje stope progresije bilo kog tipa kod primene imatiniba takođe su se smanjivale tokom vremena.

Ukupan broj preminulih pacijenata bio je 71 (12,8%) u grupi koja je primala imatinib i 85 (15,4%) u grupi na terapiji IFN+Ara-C. Nakon 84 meseca procenjeno ukupno preživljavanje bilo je 86,4% (83; 90) u randomizovanoj imatinib grupi u odnosu na 83,3% (80; 87) u randomizovanoj grupi IFN+Ara-C (p=0,073, *log-rank* test). Na ovaj ishod praćenja - vreme do događaja, je snažno uticala velika stopa prelaska sa IFN+Ara-C na imatinib. Efekat terapije imatinibom na preživljavanje u hroničnoj fazi, novodijagnostikovane CML je dalje ispitivan u retrospektivnoj analizi prethodno navedenih podataka za imatinib uz primarne podatake iz faze III druge studije u kojoj je primenjivan IFN+Ara-C (n=325) u identičnom režimu. U ovoj retrospektivnoj analizi, dokazana je superiornost imatiniba u odnosu na IFN+Ara-C u ukupnom preživljavanju (p<0,001); tokom 42 meseca, umrlo je 47 (8,5%) pacijenata iz imatinib grupe i 63 (19,4%) pacijenata iz IFN+Ara-C grupe.

Stepen citogenetskog odgovora i molekularnog odgovora imao je jasan efekat na dugoročni ishod kod pacijenata koji su primali imatinib. Dok je procenjenih 96% (93%) pacijenata sa CCyR (PCyR) nakon 12

meseci bilo bez progresije u ubrzanu fazu/blastnu krizu nakon 84 meseca, samo 81% pacijenata bez McyR nakon 12 meseci bilo je bez progresije u uznapredovalu CML i nakon 84 meseca (p<0,001 ukupno, p=0,25 između CCyR i PCyR). Kod pacijenata sa redukcijom Bcr-Abl transkripcija za najmanje 3 logaritma nakon 12 meseci, verovatnoća da ne dođe do progresije u ubrzanu 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 od 400 mg dnevno do 600 mg dnevno, potom od 600 mg dnevno na 800 mg dnevno. Nakon 42 meseca praćenja, 11 pacijenata doživelo je potvrđen gubitak (u roku od 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 pacijent je još postigao i molekularnu reakciju), dok je kod 7 pacijenata kojima nije povećavana doza, samo jedan 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 povećane vrednosti transaminaza ili bilirubina. Druge neželjene reakcije su prijavljivane sa manjom ili istom 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, medijana trajanja lečenja iznosila je 14 meseci u dozama $\geq 25 \times 10^6$ IU/nedeljno i svi su bili u kasnoj hroničnoj fazi, sa medijanom vremena od postavljanja dijagnoze od 32 meseca. Primarna varijabla efikasnosti u studiji bila je stopa velikog citogenetskog odgovora (kompletan plus parcijalni odgovor, 0 do 35% Ph+ metafaza u koštanoj srži).

U ovom ispitivanju 65% pacijenata postiglo je veliki citogenetski odgovor koji je bio kompletan kod 53% (potvrđeno 43%) pacijenata (Tabela 3). Kompletan hematološki odgovor postignut je kod 95% pacijenata.

Ubrzana faza:
235 odrasla pacijenta sa ubrzanom fazom bolesti je uključeno u ispitivanje. 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.

Primarna varijabla efikasnosti je bila stopa hematološkog odgovora, zabeležena ili kao kompletni hematološki odgovor, bez dokaza o leukemiji (tj. klirens blastocita iz koštane srži i krvi, ali bez potpunog oporavka periferne krvi kao što je slučaj kod kompletnog odgovora), ili kao povratak u hroničnu fazu CML. Potvrđen hematološki odgovor je bio postignut kod 71,5% pacijenata (Tabela 3). Važno je to što je 27,7% pacijenata takođe postiglo veliki citogenetski odgovor, koji je bio kompletan kod 20,4% (potvrđeno 16%) pacijenata. Za pacijente lečene dozom od 600 mg, trenutna procena za medijanu vremena preživljavanja bez progresije bolesti i ukupnog preživljavanja bila je 22,9 odnosno 42,5 meseci.

Mijeloidna blastna kriza:
260 pacijenata sa mijeloidnom blastnom krizom je uključeno u ispitivanje. Od toga je 95 (37%) prethodno primilo hemioterapiju za terapiju ili ubrzane faze ili blastne krize („prethodno lečeni pacijenti“), a 165 (63%) nije primilo („nelečeni pacijenti”). Prvih 37 pacijenata započelo je terapiju sa 400 mg, protokol je naknadno izmenjen da bi se omogućila primena većih doza, tako da su preostala 223 pacijenta započela lečenje sa dozom od 600 mg.

Primarna varijabla efikasnosti je bila stopa hematološkog odgovora, zabeležena ili kao kompletan hematološki odgovor, bez dokaza o leukemiji, ili kao 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 dozom od 600 mg (33%) u poređenju sa pacijentima lečenim dozom od 400 mg (16%, p=0,0220). Trenutna procena medijane vremena preživljavanja prethodno nelečenih i lečenih pacijenata bila je 7,7 odnosno 4,7 meseci.

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

Tabela 3 Odgovor na terapiju u studijama sa CML kod odraslih pacijenata

	Studija 0110 37-mesečni podaci Hronična faza, neuspeh IFN terapije (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%
Veliki citogenetski odgovor[2]	65% (61,2-69,5)	28% (22,0-33,9)	15% (11,2-20,4)
Kompletan	53%	20%	7%
(Potvrđen[3]) [95% CI]	(43%) [38,6-47,2]	(16%) [11,3-21,0]	(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 x 10^9 /l, trombociti < 450 x 10^9 /l, mijelocit+metamijelocit < 5% u krvi, bez blastocita i promijelocita u krvi, bazofili <20%, bez ekstramedularne zahvaćenosti] i u studijama 0102 i 0109 [ANC ≥ 1,5 x 10^9 /l, trombociti ≥ 100 x 10^9 /l, nema blastocita u krvi, BM blastocit < 5% i bez ekstramedularne bolesti]
NEL: (eng. *no evidence of leukaemia*): Isti kriterijumi kao za CHR, ali ANC ≥ 1 x 10^9 /l a trombociti ≥ 20 x 10^9 /l (samo 0102 i 0109)
RTC (eng. *return to chronic phase*) <15% blastocita BM i PB, <30% blastocita+promijelocita u BM i PB, < 20% bazofila u PB, bez ekstramedularne bolesti osim u slezini i jetri (samo za 0102 i 0109).
BM (eng. *bone marrow*) = koštana srž, PB (eng. *peripheral blood*) = periferna krv
[2] Kriterijumi citogenetskog odgovora:
Veliki citogenetski odgovor obuhvata i kompletan i parcijalan odgovor: kompletan (0% Ph+ metafaze), parcijalan (1-35%)
[3] Kompletan citogenetski odgovor potvrđen drugom citogenetskom evaluacijom koštane srži koja je sprovedena 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+ akutnim leukemijama (n=15) uključeno je u fazu I studije sa povećavanjem doza. To je bila populacija pacijenata, koja je ranije intezivno lečena, pošto je 46% prethodno imalo transplantaciju koštane srži (*eng. bone marrow transplant,* BMT), a 73% je primilo hemioterapiju koja se sastojala od više lekova. Pacijenti su lečeni dozama imatiniba od 260 mg/m^2/dan (n=5), 340 mg/m^2/dan (n=9), 440 mg/m^2/dan (n=7) i 570 mg/m^2/dan (n=5). Od 9 pacijenata sa hroničnom fazom CML i dostupnim citogenetskim podacima, 4 (44%) je postiglo kompletan, a 3 (33%) parcijalan citogenetski odgovor, sa stopom glavnog citogenetskog odgovora (MCyR) od 77%.

Ukupno 51 pedijatrijski pacijent sa novodijagnostikovanom i nelečenom CML u hroničnoj fazi je uključen u otvoreno, multicentrično, ispitivanje u fazi II, jedne grupe pacijenata. Pacijenti su lečeni imatinibom u dozi od 340 mg/m^2/dan, bez prekidanja u odsustvu toksičnosti koja bi ograničavala dozu. Terapija imatinibom je

dovela do brzog odgovora kod pedijatrijskih pacijenata sa novodijagnostikovanom CML sa kompletnim hematološkim odgovorom (CHR) od 78% nakon 8 nedelja terapije. Veliki stepen CHR je praćen razvojem kompletnog citogenetskog odgovora (CCyR) od 65% što je uporedvio sa rezultatima dobijenim kod odraslih pacijenata. Dodatno, 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 medijanom vremena do odgovora od 5,6 meseci, što je zasnovano na *Kaplan-Meier*-ovoj proceni.

Evropska Agencija za lekove izuzela je od obaveze podnošenje rezultata ispitivanja za referentni lek koji sadrži imatinib u svim podgrupama pedijatrijskih pacijenata sa Filadelfija hromozom (bcr-abl translokacija) - pozitivnom hroničnom mijeloidnom leukemijom (videti odeljak 4.2 za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

Kliničke studije kod Ph+ ALL

Novodijagnostikovana Ph+ ALL:
U kontrolisanoj studiji (ADE10) primene imatiniba u odnosu na hemioterapiju kod 55 novodijagnostikovanih pacijenata, životnog doba 55 godina i stariji, imatinib primenjen kao monoterapija indukovao je značajno veću stopu kompletnog hematološkog odgovora nego hemioterapija (96,3% u odnosu na 50%; p=0,0001). Kada je primenjena *salvage* terapija imatinibom pacijentima koji nisu reagovali ili su loše reagovali na hemioterapiju, 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 hemioterapiji nakon 2 nedelje terapije (p=0,02). Svi pacijenti su primili imatinib i konsolidovanu hemioterapiju (videti Tabelu 4) nakon 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 molekularnim 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 sa Ph+ ALL u 4 nekontrolisane kliničke studije (AAU02, ADE04, AJP01 i AUS01) su konzistentni sa prethodno opisanim rezultatima. Imatinib u kombinaciji sa indukcionom hemioterapijom (videti Tabelu 4) doveo je do stope kompletnog hematološkog odgovora od 93% (147 od 158 procenjivih pacijenata) i stope velikog citogenetskog odgovora od 90% (19 od 21 procenjivog pacijenta). Stopa kompletnog molekularnog odgovora bila je 48% (49 od 102 procenjiva pacijenta). Preživljavanje bez znakova bolesti (eng. *disease-free survival,* DFS) i ukupno preživljavanje (eng. *overall survival,* OS) konstantno su prelazili 1 godinu i bili superiorniji u odnosu na raniju 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 sati), dani 7, 8, 14, 15; CP 500mg/m^2 i.v.(1 sat) 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 sata), 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 sat), dani 1-5; VM26 60 mg/m^2 i.v. (1 sat), dani 1-5
Studija AAU02	
Indukcijska terapija (*de novo* 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 (*de novo* Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m^2 /12 sati i.v.(3 sata), 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 sat), dani 26, 46; Ara-C 75 mg/m^2 i.v. (1 sat), 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 sata), dan 1; Etopozid 250 mg/m^2 i.v. (1 sat) dani 4-5; Ara-C 2x 2 g/m^2 i.v. (3 sata, svakih 12 sati), dan 5
Studija AJP01	
Indukcijska terapija	CP 1,2 g/m^2 i.v. (3 sata), dan 1 Daunorubicin 60 mg/m^2 i.v. (1 sat), dani 1-3, Vinkristin 1,3 mg/m^2 , i.v., dani 1, 8, 15, 21 Prednizolon 60 mg/m^2 /dan oralno
Konsolidaciona terapija	Naizmenične ciklus hemioterapije: velika doza hemioterapije pomoću MTX 1 g/m^2 i.v. (24 sata), dan 1 i Ara-C 2 g/m^2 i.v. (svakih 12 sati), dana 2-3, tokom 4 ciklusa
Održavanje	VCR 1,3 g/m^2 i.v., dan 1; Prednizolon 60 mg/m^2 oralno, dani 1-5
Studija AUS01	
Indukcijsko-konsolidacijska terapija	Hiper-CVAD režim: CP 300 mg/m^2 i.v. (3 sata, svakih 12 sati), dani 1-3; vinkristin 2 mg i.v., dana 4, 11; Doksorubicin 50 mg/m^2 i.v. (24 sata), dan 4; DEX 40 mg/dan 1-4. dana i 11-14., menja se sa MTX 1 g/m^2 i.v. (24 sata), dan 1, Ara-C 1 g/m^2 i.v. (2 sata, svakih 12 sati), 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 (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 primala terapiju najmanjeg inteziteta, a kohorta 5 terapiju najvećeg inteziteta lekom imatinib (najduža terapija u danima uz kontinuirano

dnevno 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-godišnjeg preživljavanja bez događaja (*eng. event-free survival,* EFS) 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): dani 6-15 ili dok ANC ne bude >1500 nakon najmanje izmerene vrednosti (nadir) IT metotreksat (u skladu sa godinama): SAMO 1. dan Trostruka IT terapija (u skladu sa godinama): dani 8,15
Konsolidacioni blok 2 (3 nedelje)	Metotreksat (5 g/m^2 tokom 24 sata, IV): dan 1 Leukovorin (75 mg/m^2 u 36. satu, IV; 15 mg/m^2 IV ili PO q6h x 6 doza) iii: dani 2 i 3 Trostruka IT terapija (u skladu sa godinama): dan 1 ARA-C (3 g/m^2 /doza q 12 sati x 4, IV): dani 2 i 3 G-CFS (5 mikrograma/kg, SC): dani 4-13 ili dok ANC ne bude >1500 nakon najmanje 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 IU/m^2, IM): dan 4 G-CSF (5 mikrograma/kg, SC): dan 5-14 ili dok ANC ne bude >1500 nakon najmanje 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 u 36. satu, 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): dani 27-36 ili dok ANC ne bude >1500 nakon najmanje izmerene vrednosti (nadir) ARA-C (3 g/m^2 svakih 12 h, IV): dani 43, 44 L-ASP (6000 IU/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): dani 1 i 2 CPM (250 mg/m^2 /doza svakih 12h x 4 doze, IV): dana 3 i 4 PEG-ASP (2500 IU/m^2, IM): dan 4 G-CSF (5 mikrogram/kg, SC): dani 5-14 ili dok ANC ne bude >1500 nakon najmanje 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 u 36. satu, 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): dani 27-36 ili dok ANC ne bude >1500 nakon najniže izmerene vrednosti (nadir) ARA-C (3 g/m^2 svakih 12 sata, IV): dana 43, 44 L-ASP (6000 IU/m^2, IM): dana 44
Održavanje (8-nedeljni ciklusi) Ciklusi 1-4	MTX (5 g/m^2 tokom 24 sata, IV): dan 1 Leukovorin (75 mg/m^2 u 36. satu, IV; 15 mg/m^2 IV ili PO q6h x 6 doza) iii: dani 2 i 3 Trostruka IT terapija (u skladu sa godinama): dani 1 i 29 VCR (1,5 mg/m^2, 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 8-28 Metotreksat (20 mg/m^2 /nedeljno, PO): dani 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m^2, IV): dani 29-33 CPM (300 mg/m^2, IV): dani 29-33 MESNA IV: dani 29-33 G-CFS (5 mikrograma/kg, SC): dani 34-43
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; 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 1-56 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 = intratekalno, PO = oralno, IM = intramuskularno, ARA-C = citarabin, CPM = ciklofosfamid, VCR = vinkristin, DEX = deksametazon, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, *E.Coli* L-ASP = Lasparaginaza, PEG-ASP = PEG asparaginaza, MESNA = 2-merkaptoetan sulfonat natrijum, iii = ili dok koncentracija MTX ne bude < 0,1mikroM, q6h = svakih 6 sati, Gy = Grej

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

Relapsna/refraktorna Ph+ ALL:
Kada je imatinib korišćen kao monoterapija kod pacijenata sa relapsnom/refraktornom Ph+ ALL, kod 53 od 411 pacijenata čiji je odgovor procenjivan, hematološki odgovor je bio 30% (9% od ukupnog), a veliki citogenetski odgovor je bio 23%. (Napomena, 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 životnog doba 55 godina ili stariji.

Kliničke studije kod MDS/MPD
Iskustvo sa primenom imatiniba u ovoj indikaciji 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 bolovali od po život opasnih bolesti udruženih sa Abl, Kit ili PDGFR protein tirozin kinazama. Ovo ispitivanje 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). U vreme prvobitne analize, tri od četiri pacijenta sa otkrivenom PDGFR preraspodelom gena ispoljilo je hematološki odgovor (2 CHR i 1 PHR). Starost ovih pacijenata kretala se od 20 do 72 godine.

Vođen je opservacioni registar (ispitivanje L2401) da bi se prikupili podaci o dugoročnoj bezbednosti primene i efikasnosti kod pacijenata sa mijeloproliferativnim neoplazmama sa PDGFR-beta preraspodelom, a koji su lečeni imatinibom. 23 pacijenta uključena u ovaj registar primala su imatinib sa medijanom dnevne doze od 264 mg (raspon: 100 mg do 400 mg) i medijanom vremena trajanja od 7,2 godine (raspon od 0,1 do 12,7 godina). Zbog opservacione prirode ovog registra, podaci hematološke, citogenetske i molekularne procene bili su dostupni za 22, 9 odnosno 17 od 23 uključena pacijenta. Kada se pretpostavi da pacijenti kod kojih nedostaju podaci oni koji nisu dali odgovor na terapiju, onda može da se izvede zaključak da je CHR zabeležen kod 20/23 (87%) pacijenata, CCyR kod 9/23 (39,1%) pacijenata odnosno MR kod 11/23 (47,8%) pacijenata. Kad se stopa odgovora računa kod pacijenata sa bar jednom validnom procenom, stopa odgovora za CHR, CCyR i MR bila je 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) odnosno 11/17 (64,7%).

Osim toga, druga 24 pacijenta sa MDS/MPD je zabeleženo u 13 publikacija. 21 pacijent je lečen sa 400 mg imatiniba dnevno, dok su druga 3 pacijenta primila manje doze. Kod jedanaest pacijenata kod kojih je detektovana PDGFR preraspodela gena, 9 njih je postiglo CHR a 1 delimičan PHR. 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 podatke dugoročnog praćenja za 12 MDS/MPD pacijenata sa PDGFR preraspodelom 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 praćenje sada premašuje 4 godine. Jedanaest pacijenata je postiglo brz kompletan hematološki odgovor - CHR; deset je imalo potpunu rezoluciju citogenetskih nepravilnostima 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). Ukupno preživljavanje iznosi 65 meseci od dijagnoze (raspon 25-234). Primena imatiniba kod pacijenata bez genetske translokacije obično ne rezultuje bilo kakvim poboljšanjem.

Nisu sprovođene kontrolisane studije kod pedijatrijskih pacijenata sa MDS/MPD. U 4 publikacije zabeleženo je pet (5) pacijenata sa MDS/MPD povezanom sa PDGFR preraspodelom gena. Ovi pacijenti su bili uzrasta od 3 meseca do 4 godine i imatinib je primenjivan u dozi od 50 mg dnevno ili u dozama u rasponu od 92,5 do 340 mg/m^2 dnevno. Svi pacijenti su postigli kompletan hematološki odgovor, citogenetski odgovor i/ili klinički odgovor.

<u>Kliničke studije kod HES/CEL</u>

Jedna otvorena, multicentrična, klinička studija faze II (studija B2225) je sprovedena kako bi se ispitala primena imatiniba kod različitih populacija pacijenata koji su bolovali od po život opasnih bolesti povezanih sa Abl, Kit ili PDGFR protein-tirozin kinazama. U ovoj studiji, 14 pacijenata sa HES/CEL lečeno je sa 100 mg do 1000 mg imatiniba dnevno. Drugih 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 nepravilnosti bile su procenjivane kod 117 od ukupne populacije od 176 pacijenata. Kod 61 od tih 117 pacijenata identifikovana je FIP1L1-PDGFRα fuzijska kinaza. Kod dodatna četiri pacijenata od HES nađeno je da su FIP1L1-PDGFRα-pozitivni u druga 3 objavljena izveštaja. Svih 65 pacijenata pozitivnih na FIP1L1-PDGFRα fuzijsku kinazu postiglo je CHR koji se mesecima održavao (raspon od 1+ do 44+ meseci, prekinuto u trenutku izveštavanja). Kao što je opisano u nedavnoj publikaciji, 21 od ovih 65 pacijenata takođe je postiglo kompletnu molekularnu remisiju sa medijanom vremena praćenja od 28 meseci (raspon 13-67 meseci). Starost ovih pacijenata kretala se od 25 do 72 godine. Dodatno, istraživači su u prikazima slučajeva opisali poboljšanja u simptomatologiji i poremećajima funkcije drugih organa. Opisana su poboljšanja srčanog, nervnog sistema, kožnog/potkožnog tkiva, respiratornih/torakalnih/medijastinalnih organa, mišićno-koštanog/vezivnog tkiva, vaskularnog i gastrointestinalnog sistema organa.

Nema kontrolisanih ispitivanja kod pedijatrijskih pacijenata sa HES/CEL. U 3 objavljena rada prijavljeno je tri (3) pacijenta sa HES i CEL povezanim sa PDGFR preraspodelom gena. Ovi pacijenti su bili uzrasta od 2 do 16 godina i imatinib je primenjivan u dozi od 300 mg/m^2 dnevno ili dozama u rasponu od 200 do 400 mg dnevno. Svi pacijenti su postigli kompletan hematološki odgovor, kompletan citogenetski odgovor i/ili kompletan molekularni odgovor.

Klinička ispitivanja kod neresektabilnog i/ili metastazirajućeg GIST

Kod pacijenata sa neresektabilnim ili metastazirajućim malignim gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST) sprovedena je jedna otvorena, randomizirana, nekontrolisana, međunarodna klinička studija faze II. U ovu studiju je uključeno 147 pacijenata, randomizovano da prime 400 mg ili 600 mg oralno jednom dnevno tokom 36 meseci. Starost ovih pacijenata se kretala od 18 do 83 godine, a imali su patološku dijagnozu Kit-pozitivnog malignog GIST-a koji je bio neresektabilan i/ili metastazirajući. Nakon pronalaska antigena, imunohistohemijske analize su rutinski sprovedene sa Kit antitelom (A-4502, poliklonski antiserum kunića, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, Kalifornija) prema analizi metodom kompleksa avidin-biotin-peroksidaze.

Primarni dokaz efikasnosti bazirao se na objektivnim stopama odgovora. Za tumore je bilo potrebno da se mogu meriti na bar jednom mestu bolesti, a karakterizacija odgovora bila je zasnovana na kriterijumima grupacije *Southwestern Oncology Group* (SWOG). Rezultati su prikazani u Tabeli 6.

Tabela 6: Najbolji tumorski odgovor u studiji STIB2222 (GIST)

Najbolji odgovor	Sve doze (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Potpuni odgovor	1 (0,7)
Delimični odgovor	98 (66,7)
Stabilna bolest	23 (15,6)
Progresija bolesti	18 (12,2)
Neprocenjeno	5 (3,4)
Nepoznato	2 (1,4)

Nije bilo razlika u stopama odgovora između dve dozne grupe. Značajan broj pacijenata koji je imao stabilnu bolest u vreme interim analize je postigao delimični odgovor sa dužom terapijom (medijana praćenja od 31 meseca). Medijana vremena do odgovora bila je 13 nedelja (95% CI 12-23). Medijana vremena do neuspeha terapije kod ovih pacijenata koji su odgovorili na terapiju bila je 122 nedelje (95% CI 106-147), odnosno 84 nedelje (95% CI 71-109) u ukupno ispitivanoj populaciji. Medijana vrednosti ukupnog preživljavanja nije postignuta. *Kaplan-Meierova* procena za preživljavanje nakon 36- mesečnog praćenja iznosi 68%.

U dve kliničke studije (studija B2222 i intergrupna studija S0033) dnevna doza imatiniba je povećana do 800 mg kod pacijenata kod kojih je došlo do progresije pri manjim dnevnim dozama od 400 mg ili 600 mg. Dnevna doza je povećana na 800 mg kod ukupno 103 pacijenta; 6 pacijenata je postiglo delimični odgovor, a 21 stabilizaciju njihove bolesti nakon povećanja doze, uz ukupnu kliničku korist od 26%. Prema dostupnim podacima o sigurnosti primene, izgleda da povećanje doze na 800 mg na dan, kod pacijenata kod kojih je došlo do progresije pri manjim dozama od 400 mg ili 600 mg na dan, ne utiče na bezbednosni profil imatiniba.

Kliničke studije kod adjuvantnog lečenja GIST-a

U sklopu adjuvantnog lečenja, imatinib je ispitivan u multicentričnoj, dvostruko-slepoj, dugotrajnoj placebo kontrolisanoj studiji faze III (Z9001) koje je uključivalo 773 pacijenta. Starost tih pacijenata se kretala od 18 do 91 godine. Uključeni pacijenti imali su histološku dijagnozu primarnog GIST-a sa imunohemijski dokazanom ekspresijom Kit proteina i veličinom tumora ≥3 cm u najvećem promeru, uz potpunu makroskopsku resekciju primarnog GIST-a unutar 14-70 dana pre uključivanja u studiju. Nakon resekcije

primarnog GIST-a, pacijenti su randomizirani u dve grupe: imatinib 400 mg/dan ili odgovarajući placebo tokom jedne godine.

Primarni ishod ispitivanja bilo je preživljavanje bez recidiva bolesti (engl. *recurrence-free survival*, RFS), definisano kao vreme od datuma randomizacije do datuma recidiva ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Imatinib je značajno produžio RFS, pri čemu je 75% pacijenata bilo bez recidiva nakon 38 meseci u imatinib grupi, u odnosu na 20 meseci u placebo grupi (95% CIs, [30 - nije moguće proceniti], odnosno [14 - nije moguće proceniti], respektivno); (*hazard ratio*= 0,398 [0,259-0,610], p<0,0001). Nakon jedne godine ukupni RFS bio je značajno bolji za imatinib (97,7%) u odnosu na placebo (82,3%), (p<0,0001). Rizik od recidiva bolesti je smanjen za otprilike 89% u poređenju sa placebom (opseg rizika = 0,113 [0,049-0,264]).

Rizik od recidiva bolesti kod pacijenata nakon hirurškog uklanjanja primarnog GIST-a je retrospektivno procenjen na osnovu sledećih prognostičkih faktora: veličina tumora, mitotski indeks, lokacija tumora. Podaci o mitotskom indeksu su bili dostupni za 556 od 713 pacijenta u populaciji planiranoj za lečenje (engl. *intention-to-treat,* ITT). Rezultati analize podgrupe pacijenata razvrstane prema klasifikacijama rizika američkog Nacionalnog instituta za zdravlje (engl. *National Institutes of Health*, NIH) i Instituta za patologiju američkih oružanih snaga (engl. *Armed Forces Institute of Pathology*, AFIP) su prikazani u Tabeli 7. U grupama sa malim ili veoma malim rizikom nije uočena korist. Nije uočeno da bi lečenje povećavalo ukupno preživljavanje.

Tabela 7: Sažetak analiza preživljavanja bez recidiva bolesti u studiji Z9001 prema NIH i AFIP klasifikacijama rizika

Kriterijum rizika	**Stepen rizika**	**% pacijenata**	**Broj događaja / broj pacijenata imatinib prema placebu**	**Ukupni odnos rizika (95%CI)***	**Stope RFS (%)**	
					12 meseci	**24 meseca**
					imatinib prema placebu	**imatinib prema placebu**
NIH	Mali	29,5	0/86 prema 2/90	NP	100 prema 98,7	100 prema 95,5
	Srednji	25,7	4/75 prema 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 prema 94,8	97,8 prema 89,5
	Veliki	44,8	21/140 prema 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 prema 64,0	80,7 prema 46,6
AFIP	Veoma mali	20,7	0/52 prema 2/63	NP	100 prema 98,1	100 prema 93,0
	Mali	25,0	2/70 prema 0/69	NP	100 prema 100	97,8 prema 100
	Srednji	24,6	2/70 prema 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 prema 90,8	97,9 prema 73,3
	Veliki	29,7	16/84 prema 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 prema 56,1	79,9 prema 41,5

* Potpuni period praćenja; NP – nije moguće proceniti

U drugoj otvorenoj multicentričnoj studiji faze III (SSG XVIII/AIO) poređeno je 12 meseci lečenja imatinibom 400 mg/dan u odnosu na 36 meseci lečenja kod pacijenata nakon hirurške resekcije GIST-a i jednog od sledećeg: promer tumora >5 cm i broj mitoza >5/50 u vidnom polju mikroskopa pri velikom povećanju (engl. *high power fields,* HPF); ili promer tumora >10 cm i bilo koji broj mitoza ili tumor bilo

koje veličine sa brojem mitoza >10/50 HPF ili ruptura tumora u peritonealnu šupljinu. Ukupno 397 pacijenata je pristalo učestvovati i biti randomizirano u studiji (199 pacijenata u 12-mesečni krak i 198 pacijenata u 36-mesečni krak), 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 pacijenta do završetka prikupljanja podataka prošlo 83 meseca.

Primarni ishod studije bio je preživljavanje bez recidiva bolesti (engl. *recurrence-free survival*, RFS), 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 RFS u poređenju sa 12 meseci lečenja imatinibom (uz ukupan *Hazard Ratio* (HR)= 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 (engl. *Overall survival, OS*) u poređenju sa 12 meseci lečenja imatinibom (HR= 0,45 [0,22, 0,89], p=0,0187) (Tabela 8, Slika 2).

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

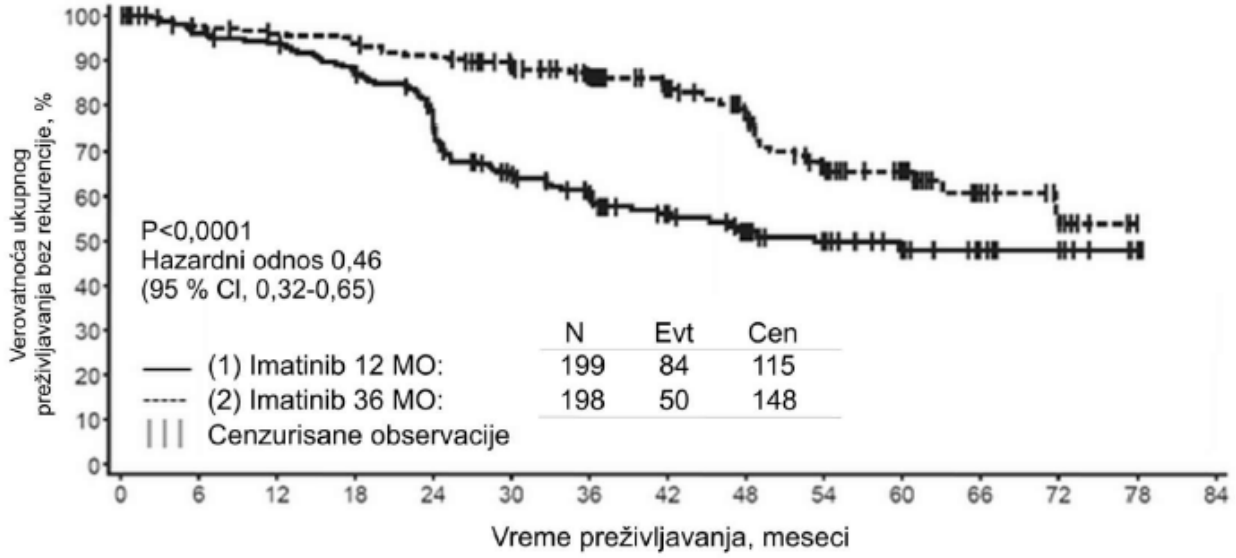
Ukupan broj smrtnih slučajeva iznosio je 25 u grupi koja je primenjivala terapiju tokom 12 meseci, dok je u grupi sa trajanjem terapije 36-meseci zabeleženo 12 smrtnih slučajeva.

U ITT analizi, koja uključuje celu populaciju ispitivanja, 36-mesečno lečenje imatinibom bilo je superiornije od 12-mesečnog lečenja. U planiranoj analizi podgrupe prema vrsti mutacije je HR za preživljavanje bez recidiva bolesti (RFS) kod 36-mesečnog lečenja pacijenata sa mutacijama na 11. eksonu bio 0,35 [95% CI: 0,22, 0,56]. Ne može se doneti zaključak za podgrupe sa manje čestim mutacijama zbog malog broja zapaženih događaja.

Tabela 8: 12-mesečno i 36-mesečno lečenje imatinibom (SSGXVIII/AIO studija)

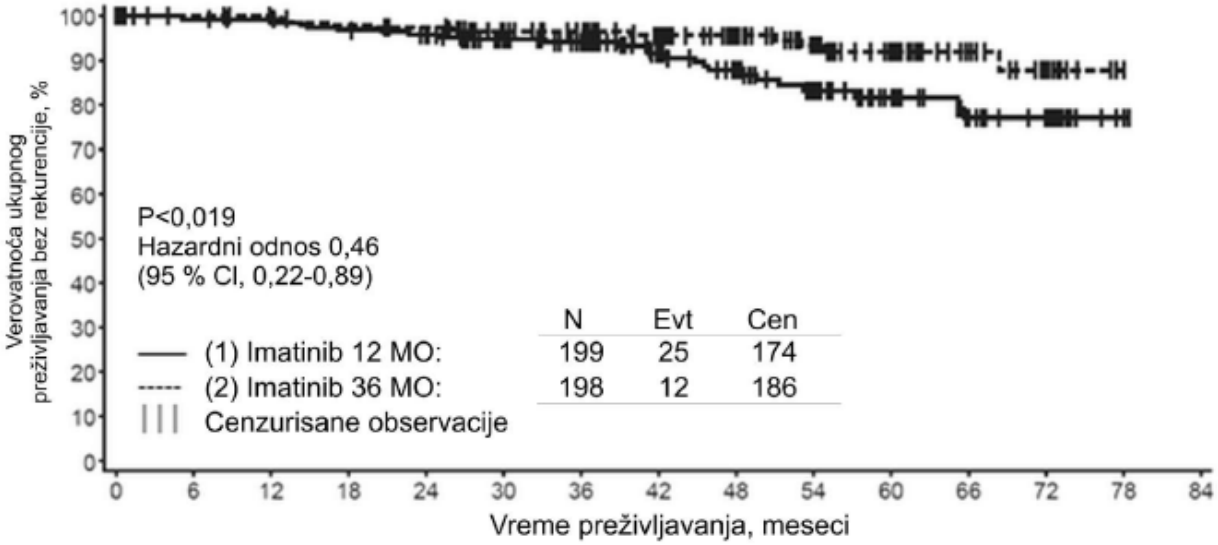
Preživljavanje bez recidiva bolesti (RFS)	**Grupa lečena 12 meseci %(CI)**	**Grupa lečena 36 meseci %(CI)**
12 meseci	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 meseca	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 meseci	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 meseci	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 meseci	47,9 (39,0-56,3)	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 za primarni parameter praćenja: preživljavanja bez recidiva bolesti (ITT populacija)



Broj 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 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

Nisu sprovedene kontrolisane studije kod pedijatrijskih pacijenata sa c-Kit pozitivnim GIST-om. U 7 objavljenih radova zabeleženo je sedamnaest (17) pacijenata sa GIST-om (sa ili bez Kit ili PDFGR mutacija). Ovi pacijenati su bili uzrasta od 8 do 18 godina, a imatinib se primenjivao kao adjuvantno lečenje i za lečenje metastaza u dozama od 300 do 800 mg na dan. Većina pedijatrijskih pacijenata lečenih zbog GIST-a nije imala podatke koji bi potvrdili c-Kit ili PDGFR mutacije koje su možda dovele do mešanih kliničkih ishoda.

Klinička ispitivanja kod DFSP
Jedna otvorena, multicentrična, klinička studija faze II (ispitivanje B2225) sprovedena 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 lokalnu rekurenciju, nakon inicijalne hirurške resekcije i nije se smatrao pogodnim za dalju hirušku 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 postigla stanje bez bolesti uz pomoć hirurškog zahvata. Medijana trajanja terapije u studiji B2225 iznosila je 6,2 meseca, sa maksimalnim trajanjem od 24,3 meseca. Drugih 6 pacijenata sa DFSP lečenih imatinibom zabeleženo je u 5 publikovanih prikaza pojedinačnih slučajeva, sa rasponom starosti 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. Petoro (5) pacijenata je reagovalo, tri kompletno, a dva delimično. 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 lekom imatinib.

Nema kontrolisanih ispitivanja kod pedijatrijskih pacijenata sa DFSP. U 3 objavljena rada prijavljeno je pet (5) pacijenta sa DFSP i PDGFR preraspodelom gena. Ovi pacijenti su bili uzrasta od novorođenčadi do 14 godina i imatinib je primenjivan u dozi od 50 mg dnevno ili dozama u rasponu od 400 do 520 mg/m^2 dnevno. Svi pacijenti su postigli delimičan i/ili kompletan odgovor.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika imatiniba
Farmakokinetika imatiniba je procenjivana u rasponu doziranja od 25 do 1000 mg. Farmakokinetički profili u plazmi bili su analizirani prvog dana i sedmog ili 28-og dana, do kada su koncentracije u plazmi dostigle stanje ravnoteže.

Resorpcija
Srednja apsolutna bioraspoloživost za imatinib iznosi 98%. Među pacijentima je postojala velika varijabilnost u vrednostima AUC imatiniba u plazmi nakon oralne doze. Kad je lek davan sa obrokom sa velikim sadržajem masti, obim resorpcije imatiniba bio je minimalno redukovan (11% smanjenje vrednosti C_{max} i produženja t_{max} za 1,5 sata), sa malim redukovanjem vrednosti AUC (7,4%) u poređenju sa davanjem natašte. 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.

Biotransformacija
Glavni cirkulišući metabolit kod ljudi je N-demetilovani piperazinski derivat, koji ispoljava sličnu aktivnost *in vitro* kao i matično jedinjenje. Utvrđeno je da je vrednost AUC za ovaj metabolit u plazmi bio samo 16% od vrednosti AUC za imatinib. Vezivanje za proteine plazme N-demetilovanog metabolita slično je onom kod matičnog jedinjenja.

Imatinib i N-demetilovani metabolit zajedno su odgovorni za otprilike 65% cirkulišuće radioaktivnosti ($AUC_{(0-48\ h)}$). Preostala cirkulišuća radioaktivnost sastojala se od brojnih manjih metabolita.

In vitro rezultati pokazali su da je CYP3A4 glavni humani P450 enzim koji katalizuje biotransformaciju imatiniba. Od grupe potencijalnih lekova za istovremenu primenu (acetaminofen, aciklovir, alopurinol, amfotericin, citarabin, eritromicin, flukonazol, hidroksiurea, norfloksacin, penicilin V) samo eritromicin (IC50 50 mikroM) i flukonazol (IC_{50} 118 mikroM) pokazali su inhibiciju metabolizma imatiniba koja može biti klinički relevantna.

Pokazalo se da je imatinib *in vitro* kompetitivni inhibitor supstrata markera za CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4/5. K_i vrednosti u humanim mikrozomima jetre bile su redom 27; 7,5 i 7,9 μmol/l. Maksimalne koncentracije u plazmi imatiniba kod pacijenata su 2-4 μmol/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 mikroM). Ova K_i vrednost je daleko veća od očekivanih koncentracija imatiniba u plazmi pacijenta, pa se zato ne očekuje nikakva interakcija nakon istovremenog davanja 5-fluorouracila ili paklitaksela i imatiniba.

Eliminacija
Na osnovu pronalaženja 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 sati, potvrđujući da je doziranje jednom dnevno odgovarajuće. Povećanje srednje vrednosti AUC sa povećanjem doze bilo je linearno, a doza proporcionalna u rasponu od 25 do 1000 mg imatiniba posle oralne primene. Nije bilo promena u kinetici imatiniba usled ponovljenog doziranja, a akumulacija je bila 1,5-2,5 puta u stanju ravnoteže kad se dozira jednom dnevno.

Farmakokinetika kod pacijenata sa GIST-om
Kod pacijenata sa GIST-om izloženost u stanju ravnoteže bila je 1,5 puta veća od one koja je zapažena kod pacijenata sa CML-om uz isto doziranje (400 mg na dan). Na osnovu preliminarne populacione farmakokinetike analize kod pacijenata sa GIST-om, utvrđeno je da tri varijable (albumin, WBC i bilirubin) imaju statistički značajan odnos sa farmakokinetikom imatiniba. Smanjene vrednosti albumina uzrokovale su smanjeni klirens (CL/f); a veće koncentracije WBC su dovele do smanjenja CL/f vrednosti. Međutim, te veze nisu dovoljno izražene da bi opravdale prilagođavanje doze. U toj bi populaciji pacijenata prisutnost metastaza u jetri mogla potencijalno dovesti do insuficijencije jetre i smanjenog metabolizma.

Populaciona farmakokinetika
Na osnovu populacione 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 mase na klirens imatiniba je takav da se za pacijenta koji ima 50 kg očekuje srednji klirens od 8,5 L/h, dok će se kod pacijenta težine 100 kg klirens povećati do 11,8 L/h. Ove promene se ne smatraju dovoljnim da opravdaju prilagođavanje doze na osnovu telesne mase. Nema uticaja pola na kinetiku imatiniba.

Farmakokinetika kod dece i adolescenata
Kao i kod odraslih pacijenata, imatinib se brzo resorbuje nakon oralne primene kod pedijatrijskih pacijenata u studijama faze I i faze II. Doziranje kod dece od 260 i 340 mg/m^2/dan postizalo je istu izloženost, kao i doze od 400 mg i 600 mg kod odraslih pacijenata. Poređenje vrednosti AUC-$a_{(0-24)}$ na dan 8. i dan 1., pri 340 mg/m^2/dan doznom nivou, otkrilo je 1,7 puta veću akumulaciju leka nakon ponovljenog doziranja jednom dnevno.

Na osnovu rezultata farmakokinetičke analize kod svih pedijatrijskih pacijenata sa hematološkim poremećajima (CML, Ph+ALL ili drugim hematološkim poremećajima lečenim imatinibom), klirens imatiniba se povećava sa povećanjem telesne površine (BSA). Nakon korekcije s obzirom na uticaj BSA, pokazano je da drugi demografski parametri, kao što su starost, telesna masa i indeks telesne mase nemaju klinički značaj za izlaganje imatinibu. Ovom analizom je potvrđeno da je koncentracija imatiniba kod pedijatrijskih pacijenata koji su primali doze od 260 mg/m^2 jednom dnevno (ali ne više od 400 mg jednom dnevno) ili 340 mg/m^2 jednom dnevno (ali ne više od 600 mg jednom dnevno) bila slična koncentraciji leka kod odraslih pacijenata koji su primali doze imatiniba od 400 mg ili 600 mg jednom dnevno.

Oštećenje funkcije organa

Imatinib i njegovi metaboliti se u značajnoj meri ne izlučuju putem bubrega. Pacijenti sa blagim i umerenim oštećenjem funkcije bubrega izgleda da imaju veću izloženost u plazmi od pacijenata sa očuvanom funkcijom bubrega. Povećanje je približno 1,5- do 2-puta, što odgovara povećanju od 1,5-puta alfa-kiselog glikoproteina (*alpha-acid glycoprotein,* AGP) u plazmi, za koji se imatinib snažno vezuje. Klirens slobodnog leka imatiniba je verovatno sličan među pacijentima sa poremećajem funkcije bubrega i onih sa očuvanom funkcijom bubrega, 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, prosečna izloženost imatinibu nije se povećala kod pacijenata sa različitim stepenima poremećajem funkcije jetre u poređenju sa pacijentima sa očuvanom funkcijom jetre (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 višestrukih 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 povećanje vrednosti transaminaza i blago smanjenje koncentracija holesterola, triglicerida, ukupne vrednosti proteina i albumina uočeni su kod obe vrste. Nisu viđene histopatološke promene na jetri pacova. Teška toksičnost jetre zapažena je kod pasa lečenih 2 nedelje, sa povećanim vrednostima enzima jetre, hepatocelularnom nekrozom, nekrozom i hiperplazijom žučnih puteva.

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

U 39-nedeljnoj studiji na majmunima, nije utvrđen NOAEL (doza pri kojoj nije zabeležen neželjeni efekat, eng. *no observed adverse effect level*) pri najmanjoj dozi od 15 mg/kg, koja iznosi približno jednu trećinu maksimalne doze kod ljudi 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 (limfom miša) 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 limfoma miša.

U studiji plodnosti, na muškim pacovima doziranim 70 dana pre parenja, testisne i epididimisne težine i procenat motilne sperme bili su smanjeni pri dozi od 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. Kada 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 su imale značajne post-implantacijske gubitke fetusa 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 koja je primala 45 mg/kg/dan 14. ili 15. dana gestacije. Pri istoj dozi, povećao se broj mrtvorođenih mladunaca kao i onih koji su postpartalno uginuli 0. i 4. dana. Kod F1 potomaka, pri istoj dozi, smanjile su se srednje telesne mase od rođenja do žrtvovanja, a broj legla koji je dostigao kriterijum za prepucijsku separaciju, bio je malo

smanjen. F1 fertilitet nije bio pogođen, dok je povećan broj resorpcija i smanjen broj vijabilnih fetusa zapažen pri 45 mg/kg/dan. Doza pri kojoj nije zabeležen neželjeni efekta (eng. *no observed effect level,* NOEL) i za maternalne životinje i za F1 generaciju iznosila je 15 mg/kg/dan (četvrtina maksimalne doze kod ljudi 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/m^2. 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/m^2.

Dvogodišnja studija kancerogenosti kod pacova na imatinibu pri primeni doza od 15, 30 i 60 mg/kg/dan pokazala je statistički značajnu redukciju životnog veka mužjaka pri primeni doze od 60 mg/kg/dan i ženki pri primeni doze ≥ 30 mg/kg/dan. Histopatološki pregled uginulih životinja otkrio je kardiomiopatiju (oba pola), hroničnu progresivnu nefropatiju (ženke) i papilom prepucijalne žlezde kao glavne uzroke smrti ili razloge za žrtvovanje. Ciljni organi za neoplazijske promene bili su bubrezi, mokraćna bešika, uretra, prepucijalna i klitorisna žlezda, tanko crevo, paratiroidne žlezde, nadbubrežne žlezde i nežlezdani želudac.

Papilom/karcinom prepucijalne/klitorisne žlezde zabeležen je pri dozama od 30 mg/kg/dan naviše, predstavljajući približno 0,5 ili 0,3 puta humanu dnevnu izloženost (zasnovanu na vrednosti AUC) pri primeni doze od 400 mg/dan, odnosno 800 mg/dan, i 0,4 puta dnevne izloženosti kod dece (zasnovano na vrednosti AUC) pri primeni doze od 340 mg/m^2/dan. Doza pri kojoj nije zabeležen neželjeni efekat (NOEL) je bila 15 mg/kg/dan. Adenom/karcinom bubrega, papilom mokraćne bešike i uretre, adenokarcinomi tankog creva, adenomi paratiroidnih žlezda, benigni i maligni medularni tumori nadbubrežnih žlezda i neglandularni želudačni papilomi/karcinomi zapaženi su pri primeni doze od 60 mg/kg/dan, što je približno 1,7 ili 1 put više od dnevne izloženosti kod ljudi (zasnovano na vrednosti AUC) pri primeni doze od 400 mg/dan, odnosno 800 mg/dan, i 1,2 puta više od dnevne izloženosti kod dece (zasnovano na vrednosti AUC) pri primeni doze od 340 mg/m^2 /dan. Doza pri kojoj nije zabeležen neželjeni efekat (NOEL) je bio 30 mg/kg/dan.

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

Neneoplazijske lezije koje nisu identifikovane u ranijim pretkliničkim studijama 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.

Aktivna supstanca imatinib predstavlja rizik za sedimentne organizme.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:
Hipromeloza 6 cps (E464);
Celuloza, mikrokristalna pH 102;
Krospovidon;
Silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni.
Magnezijum-stearat.

Film (obloga) tablete Opadry II Yellow 85F520267:

Polivinil alkohol (E1203);
Talk (E553b);
Polietilenglikol (E1521);
Gvožđe-(III)-oksid, žuti (E172);
Gvožđe-(III)-oksid, crveni (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Imatinib Accord, 100 mg, film tablete:
Unutrašnje pakovanje je Alu/Alu blister deljiv na pojedinačne doze (10 x 1).
Spoljašnje pakovanja je složiva kartonska kutija koja sadrži 6 blistera deljivih na pojedinačne doze (6x(10x1)) - ukupno 60 film tableta i Uputstvo za lek.

Imatinib Accord, 400 mg, film tablete:
Unutrašnje pakovanje je Alu/Alu blister deljiv na pojedinačne doze (10 x 1).
Spoljašnje pakovanja je složiva kartonska kutija koja sadrži 3 blistera deljiva na pojedinačne doze (3x(10x1)) - ukupno 30 film tableta i Uputstvo za lek.

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

PHARMAS D.O.O. BEOGRAD,
Viline vode bb, Beograd-Palilula

8. BROJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Imatinib Accord, 100 mg, film tablete: 001567387 2024
Imatinib Accord, 400 mg, film tablete: 001567673 2024

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

18.03.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2026.