

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Meaxin[®] 100 mg film tablete

Meaxin[®] 400 mg film tablete

INN: imatinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Meaxin 100 mg film tableta:

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

Meaxin 400 mg film tableta:

Jedna film tableta sadrži 400 mg imatiniba u obliku imatinib-mesilata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Meaxin 100 mg film tableta:

- laktoza, monohidrat: 120 mg

Meaxin 400 mg film tableta:

- laktoza, monohidrat: 480 mg

Za kompletnu listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Meaxin 100 mg film tableta: Narandžasto-braon, okrugle, blago bikonveksne film tablete sa podeonom crtom na jednoj strani i zakošenim ivicama. Tableta se može podeliti na jednake doze.

Meaxin 400 mg film tableta: Narandžasto-braon, ovalne, bikonveksne film tablete.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Meaxin je indikovano za lečenje:

- Odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa novodijagnostikovanom Filadelfija hromozom (bcr-abl) pozitivnom (Ph+) hroničnom mijeloidnom leukemijom (CML) za koju je ustanovljeno da transplantacija koštane srži ne može biti prva linija terapije.
- Odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa Ph+ CML u hroničnoj fazi nakon neuspeha terapije interferonom alfa ili u ubrzanoj fazi, ili u blastnoj krizi.
- Odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa novodijagnostikovanom Filadelfija hromozom pozitivnom akutnom limfoblastnom leukemijom (Ph+ ALL) zajedno sa hemioterapijom.
- Odraslih pacijenata sa relapsnom ili refraktarnom Ph+ ALL, kao monoterapija.
- Odraslih pacijenata sa mijelodisplastičnom/mijeloproliferativnom bolešću (MDS/MPD) povezanom sa rearanžmanom gena za receptor za faktor rasta poreklom iz trombocita (PDGFR).
- Odraslih pacijenata sa uznapredovalim hipereozinofilnim sindromom (HES) i/ili hroničnom eozinofilnom leukemijom (CEL) sa rearanžmanom FIP1L1-PDGFRalfa.

Efekat leka Meaxin na ishod transplantacije koštane srži nije utvrđen.

Lek Meaxin je takođe indikovano za lečenje:

- Odraslih pacijenata sa Kit (CD 117) pozitivnim neresektabilnim i/ili metastatskim malignim gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST).
- Adjuvantna terapija odraslih pacijenata koji su pod značajnim rizikom od relapsa nakon resekcije Kit (CD117)-pozitivnog gastrointestinalnog stromalnog tumora (GIST). Pacijenti kod kojih postoji nizak ili veoma nizak rizik od rekurencije ne treba da primaju adjuvantnu terapiju.
- Odraslih pacijenata sa neresektabilnim dermatofibrosarkomom protuberans (DFSP) i odraslih pacijenata sa rekurentnim i/ili metastatskim DFSP kod kojih nije moguća operacija.

Kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata, efikasnost imatiniba procenjena je na osnovu ukupne hematološke i citogenetske stope odgovora i preživljavanja bez progresije bolesti u CML, hematološke i citogenetske stope odgovora kod Ph⁺ ALL, MDS/MPD, hematološke stope odgovora u HES/CEL, objektivne stope odgovora kod odraslih pacijenata sa neresektabilnim i/ili metastatskim GIST i DFSP i preživljavanja bez ponovnog javljanja bolesti kod adjuvantnog GIST. Iskustvo sa imatinibom kod pacijenata sa MDS/MPD udruženom sa rearanžmanom gena za PDGFR je veoma ograničeno (videti odeljak 5.1). Izuzev kod novodijagnostikovane CML u hroničnoj fazi, ne postoje kontrolisane studije koje pokazuju kliničku korist ili povećano preživljavanje kod ovih bolesti.

4.2. Doziranje i način primene

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

Za doze od 400 mg i više (videti preporuke za doziranje navedene ispod) na raspolaganju je tableta od 400 mg (nije deljiva).

Za druge doze, osim doza od 400 mg i 800 mg (videti preporuke za doziranje navedene ispod) na raspolaganju je deljiva tableta od 100 mg.

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

Za 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 kašičicom. Rastvor bi trebalo popiti nakon kompletnog rastvaranja.

Doziranje odraslih pacijenata sa CML

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

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

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

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

Povećanje doze od 400 mg do 600 mg ili 800 mg kod pacijenata u hroničnoj fazi bolesti, ili od 600 mg do

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

Doziranje kod dece sa CML

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

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

Doziranje kod odraslih pacijenata sa Ph+ ALL

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

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

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

Doziranje za Ph+ ALL kod dece

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

Doziranje kod pacijenata sa MDS/MPD

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

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

Doziranje kod pacijenata sa HES/CEL

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

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

Lečenje treba nastaviti dokle god pacijent ima koristi od lečenja.

Doziranje kod pacijenata sa GIST

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

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

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

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

Doziranje kod pacijenata sa DFSP

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

Podešavanje doze kod neželjenih reakcija

Nehematološke neželjene reakcije

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

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

Hematološke neželjene reakcije

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

Podešavanje doze u slučaju razvoja neutropenije i trombocitopenije:

HES/CEL (početna doza 100 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/L$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/L$	1. Prekinuti lečenje imatinibom sve dok ANC ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/L$ i trombociti $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Nastaviti lečenje prethodnom dozom imatiniba (tj. pre teške neželjene reakcije).
Hronična faza CML, MDS/MPD i GIST (početna doza 400 mg) HES/CEL (pri dozi od 400 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/L$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/L$	1. Prekinuti lečenje imatinibom sve dok ANC ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/L$ a trombociti $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Nastaviti lečenje prethodnom dozom imatiniba (tj. pre teške neželjene reakcije). 3. U slučaju rekurencije ANC $< 1,0 \times 10^9/L$ i/ili trombocita $< 50 \times 10^9/L$, ponoviti korak 1 i nastaviti lečenje imatinibom u manjoj dozi od 300 mg.

Hronična faza CML kod pedijatrijskih pacijenata (pri dozi od 340 mg/m ²)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /L i/ili trombociti < 50 x 10 ⁹ /L	1. Prekinuti lečenje imatinibom sve dok ANC ne bude ≥ 1,5 x 10⁹/L a trombociti ≥ 75 x 10⁹/L. 2. Nastaviti lečenje prethodnom dozom imatiniba (pre teške neželjene reakcije). 3. U slučaju rekurencije ANC < 1,0 x 10⁹/L i/ili trombocita < 50 x 10⁹/L, ponoviti korak 1 i nastaviti lečenje imatinibom pri smanjenoj dozi od 260 mg/m².
Ubrzana faza CML i blastna kriza i Ph+ ALL (početna doza od 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /L i/ili trombociti < 10 x 10 ⁹ /L	1. Proveriti da li je citopenija izazvana leukemijom (aspiracija srži ili biopsija). 2. Ako citopenija nije povezana sa leukemijom, smanjiti dozu imatiniba na 400 mg. 3. Ako citopenija perzistira 2 nedelje, dodatno smanjiti dozu na 300 mg. 4. Ako citopenija perzistira 4 nedelje, a i dalje nije povezana sa leukemijom, prekinuti lečenje imatinibom sve dok ANC ne bude ≥ 1 x 10⁹/L a trombociti ≥ 20 x 10⁹/L, a potom nastaviti lečenje sa 300 mg.
Ubrzana faza CLM i blastna kriza kod pedijatrijskih pacijenata (početna doza od 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 izazvana leukemijom (aspiracija srži ili biopsija). 2. Ako citopenija nije povezana sa leukemijom, smanjiti dozu imatiniba na 260 mg/m². 3. Ako citopenija traje 2 nedelje, dodatno smanjiti dozu na 200 mg/m². 4. Ako citopenija traje 4 nedelje, a i dalje nije povezana sa leukemijom, prekinuti terapiju imatinibom sve dok ANC ≥ 1 x 10⁹/L a trombociti ≥ 20 x 10⁹/L, potom nastaviti lečenje sa 200 mg/m².
DFSP (pri dozi od 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /L i/ili trombociti < 50 x 10 ⁹ /L	1. Prekinuti lečenje imatinibom dok ANC ne bude ≥ 1,5 x 10⁹/L a trombociti ≥ 75 x 10⁹/L. 2. Nastaviti terapiju imatinibom u dozi od 600 mg. 3. U slučaju rekurencije ANC < 1,0 x 10⁹/L i/ili trombocita < 50 x 10⁹/L, ponoviti korak 1 i nastaviti lečenje imatinibom u manjoj dozi od 400 mg.
ANC = apsolutni broj neutrofila ^a Javlja se nakon bar jednog meseca lečenja		

Posebne populacije:

Pedijatrijska primena: Nema iskustava sa primenom imatiniba kod dece sa CML mlađe od 2 godine i kod dece s Ph+ALL mlađe od 1 godine (videti odeljak 5.1). Iskustvo primene imatiniba kod dece sa MDS/MPD, DFSP, GIST i HES/CEL je veoma ograničeno.

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

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

Klasifikacija disfunkcije jetre:

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

ULN = gornja granica normalnog opsega za utvrđivanje stepena disfunkcije jetre

AST = aspartat aminotransferaza

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

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

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

Kada se imatinib daje istovremeno sa drugim lekovima, postoji mogućnost za interakcije lekova. Potreban je oprez kada se imatinib koristi sa inhibitorima proteaze, azolnim antimikoticima, određenim makrolidima (videti odeljak 4.5.), CYP3A4 supstratima sa uskom terapijskom širinom (npr. ciklosporin, pimoqid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaksel, hinidin) ili varfarin i ostali kumarinski derivati (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) može značajno da smanji izloženost imatinibu, potencijalno povećavajući rizik od terapijskog neuspeha. Stoga treba izbegavati istovremenu primenu jakih induktora CYP3A4 i imatiniba (videti odeljak 4.5).

Hipotireoidizam

Kod tireoidektomisanih pacijenata na supstitucionoj terapiji levotiroksinom zabeleženi su klinički slučajevi hipotireoidizma tokom terapije imatinibom (videti odeljak 4.5). Nivo tireostimulirajućeg hormona (TSH) kod ovih pacijenata treba pažljivo pratiti.

Hepatotoksičnost

Metabolizam imatiniba odvija se uglavnom preko jetre, a samo 13% izlučuje se preko bubrega. Kod pacijenata sa disfunkcijom jetre (blagom, umerenom ili teškom), perifernu krvnu sliku i jetrine enzime treba pažljivo pratiti (videti odeljke 4.2, 4.8 i 5.2). Treba zapaziti da pacijenti sa GIST mogu da imaju metastaze u jetri koje mogu dovesti do poremećaja u funkciji jetre.

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

Retencija tečnosti

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

Pacijenti sa srčanom bolešću

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

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

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

Gastrointestinalno krvarenje

U kliničkim ispitivanjima pacijenata sa neresektabilnim i/ili metastatskim GIST, 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 bili izloženi većem riziku za bilo koju od navedenih hemoragija. Pošto su povećana vaskularnost i sklonost krvarenju karakteristika i deo kliničkog toka GIST, treba primeniti standardnu praksu i procedure za praćenje i terapiju hemoragije kod svih pacijenata.

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

Sindrom lize tumora

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

Reaktivacija 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.

Potrebno je testirati pacijente na HBV infekciju pre početka lečenja imatinibom. Pre početka lečenja pacijenata sa pozitivnim serološkim nalazima na hepatitis B (uključujući i one sa aktivnom bolešću) i pacijenata za koje se pokaže da su pozitivni na HBV tokom lečenja, potrebno je posavetovati se sa stručnjacima za bolesti jetre i lečenje hepatitisa B. Nosioce HBV-a kojima je potrebno lečenje imatinibom, potrebno je pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma aktivne HBV infekcije tokom terapije i nekoliko meseci nakon završetka terapije (videti odeljak 4.8.)

Fototoksičnost

Izlaganje direktnoj sunčevoj svetlosti treba izbegavati ili minimizirati zbog rizika od fototoksičnosti povezane sa terapijom imatinibom. Pacijente treba savetovati da koriste mere zaštite kao što su nošenje zaštitne odeće i nanošenje proizvoda za zaštitu od sunca sa visokim faktorom zaštite (SPF).

Trombotička mikroangiopatija

Inhibitori tirozin kinaze BCR-ABL povezani su sa trombotičkom mikroangiopatijom (TMA), uključujući pojedinačne izveštaje slučajeva za imatinib (videti odeljak 4.8). Ako se kod pacijenata koji primaju imatinib jave laboratorijski ili klinički nalazi povezani sa TMA, terapiju treba prekinuti i obaviti temeljnu procenu TMA, uključujući aktivnost ADAMTS13 i određivanje anti-ADAMTS13-antitela. Ako se poveća nivo anti-ADAMTS13-antitela u kombinaciji sa niskom aktivnošću ADAMTS13, lečenje imatinibom ne sme se nastaviti.

Laboratorijski testovi

Treba redovno kontrolisati kompletnu krvnu sliku tokom terapije imatinibom. Terapija pacijenata sa CML imatinibom povezivana je sa neutropenijom ili trombocitopenijom. Međutim, pojava ovih citopenija se verovatno vezuje za stadijum bolesti koji se leči i češći su kod pacijenata sa fazom akceleracije CML ili blastnom krizom u poređenju sa pacijentima u hroničnoj fazi CML. Terapija imatinibom može se prekinuti ili doza redukovati, kao što je preporučeno u odeljku 4.2.

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

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

Dugotrajno lečenje imatinibom može biti povezano sa klinički značajnim padom funkcije bubrega. Zbog toga, funkciju bubrega treba ispitati pre početka terapije imatinibom i pažljivo pratiti tokom terapije, uz posebnu pažnju na one pacijente koji pokazuju faktore rizika za bubrežnu disfunkciju. Ako se uoči bubrežna disfunkcija, potrebno je uvesti odgovarajući nadzor i lečenje u skladu sa standardnim smernicama lečenja.

Pedijatrijska populacija

Prijavljivani su slučajevi usporenog rasta koji se javljao kod dece i mladih u periodu preadolescencije koji primaju imatinib. U jednoj opservacionoj studiji na CML pedijatrijskoj populaciji, zabeleženo je statistički značajno smanjenje (ali neizvesnog kliničkog značaja) u srednjim vrednostima visine standarne devijacije posle 12 i 24 meseca lečenja u dve male podgrupe, bez obzira na pubertalni status ili pol. Preporučuje se pažljivo praćenje rasta dece koja su na terapiji imatinibom (videti odeljak 4.8).

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Meaxin sadrži laktozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na galaktozu,

nedostatkom Lapp laktaze ili glukozno-galaktoznom malapsorpcijom, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Aktivne supstance koje mogu **povećati** koncentraciju imatiniba u plazmi:

Supstance koje inhibiraju aktivnost citohrom P450 izoenzima CYP3A4 (npr. inhibitori proteaze kao što su indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir, azolni antimikotici uključujući ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol; određeni makrolidi kao što su: eritromicin, klaritromicin i telitromicin) mogu da smanje metabolizam i povećaju koncentracije imatiniba. Došlo je do značajnog povećanja izloženosti imatinibu (srednja C_{max} imatiniba je porasla za 26%, a PIK imatiniba je porastao za 40%) kod zdravih ispitanika kad se davao istovremeno sa jednom dozom ketokonazola (CYP3A4 inhibitor). Treba biti oprezan kad se imatinib daje sa inhibitorima CYP3A4.

Aktivne supstance koje mogu **smanjiti** koncentraciju imatiniba u plazmi:

Supstance koje su induktori aktivnosti CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbiton, fosfenitoin, primidon ili *Hypericum perforatum*, poznat i kao kantarion) mogu značajno da smanje izloženost imatinibu, potencijalno povećavajući rizik od terapijskog neuspeha. Prethodna terapija višestrukim dozama rifampicina od 600 mg praćenim pojedinačnom dozom od 400 mg imatiniba rezultirala je sniženjem C_{max} i $PIK_{(0-\infty)}$ 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 (EIAEDs), kao što su karbamazepin, okskarbamazepin i fenitoin. PIK imatiniba u plazmi se smanjio za 73% u poređenju sa pacijentima koji nisu bili na EIAEDs. Treba izbegavati istovremenu primenu rifampicina ili drugih snažnih induktora CYP3A4 i imatiniba.

Aktivne supstance čiju koncentraciju u plazmi imatinib može da izmeni

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

Zbog poznatog povećanog rizika od krvarenja kod istovremene primene imatiniba (npr. hemoragija), pacijenti na terapiji imatinibom kojima je potrebna antikoagulantna terapija treba da primaju niskomolekularni ili standardni heparin umesto kumarinskih derivata kao što je varfarin.

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

In vitro, imatinib inhibira O-glukuronidaciju paracetamola sa K_i vrednošću od 58,5 mikromol/L. Ova inhibicija nije uočena *in vivo* posle davanja 400 mg imatiniba i 1000 mg paracetamola. Više doze imatiniba i paracetamola nisu ispitivane.

Treba biti oprezan ukoliko se istovremeno primenjuju imatinib i paracetamol u visokim dozama.

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

Kod pacijenata sa Ph+ ALL, postoji kliničko iskustvo sa istovremenim davanjem imatiniba sa hemioterapijom (videti odeljak 5.1), ali interakcije između imatiniba i lekova iz protokola hemioterapije nisu dobro utvrđene. Neželjene reakcije imatiniba, tj. hepatotoksičnost, mijelosupresija i druge, mogu se pojačati i

bilo je izveštaja da istovremena primena sa L-asparaginazom može da se poveže sa povećanom hepatotoksičnošću (videti odeljak 4.8). Stoga davanje imatiniba u kombinaciji zahteva posebnu opreznost.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Ženama koje su u reproduktivnom periodu mora se savetovati da primenjuju efikasnu kontracepciju tokom lečenja.

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primeni imatiniba kod trudnica. Bilo je post-marketingških izveštaja o spontanom pobačajima i kongenitalnim anomalijama novorođenčadi od žena koje su uzimale imatinib. Međutim, studije na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3) a potencijalni rizik za fetus je nepoznat. Imatinib ne treba primenjivati tokom trudnoće osim ako nije zaista neophodno. Ako se primenjuje tokom trudnoće, pacijentkinju treba obavestiti o potencijalnom riziku za fetus.

Dojenje

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

Plodnost

U prekliničkim ispitivanjima, nije utvrđen značajan uticaj imatiniba na plodnost mužjaka i ženki pacova (videti odeljak 5.3.). Na pacijentima koji su primali imatinib nisu sprovedena ispitivanja njegovog uticaja na plodnost i gametogenezu. Pacijenti na terapiji imatinibom, zabrinuti za svoju plodnost treba da se posavetuju sa svojim lekarom.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Pacijente treba posavetovati da mogu da se pojave neželjena dejstva poput ošamućenosti, zamagljenog vida ili somnolencije tokom lečenja imatinibom. Stoga se preporučuje oprez prilikom upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

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

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

Neželjene reakcije bile su slične kod svih indikacija, uz dva izuzetka. Mijelosupresija se više viđala kod pacijenata sa CML nego kod pacijenata sa GIST, gde uzrok verovatno leži u osnovnoj bolesti. U neresektabilnom i/ili metastatskom GIST kliničkom ispitivanju, 7 (5%) pacijenata doživelo je GI krvavljenja CTC stepena 3/4 (3 pacijenata), intratumorska krvavljenja (3 pacijenata) ili oba (1 pacijent). GI tumorska mesta su mogla biti izvor GI krvavljenja (videti odeljak 4.4). GI i tumorska krvavljenja mogu biti teška i ponekad fatalna. Najčešće opisivane ($\geq 10\%$) neželjene reakcije u vezi s lekom u obe situacije bile su blaga mučnina, povraćanje, dijareja, abdominalni bol, zamor, mijalgija, mišićni grčevi i osip. Površinski edemi bili

su čest nalaz u svim ispitivanjima, a prvenstveno su opisivani kao 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.

Ako se imatinib kombinuje sa visoko-doznom hemioterapijom kod Ph+ ALL pacijenata, zapažena je prolazna hepatotoksičnost u obliku povišenja transaminaza i hiperbilirubinemije. Uzimajući u obzir ograničene podatke o bezbednosti primene leka, do sada prijavljeni neželjeni događaji kod dece odgovaraju poznatom bezbednosnom profilu kod odraslih pacijenata obolelih od Ph+ ALL. Baza podataka o bezbednosti primene leka kod dece sa Ph+ ALL je veoma ograničena, iako nema prijavljenih novih pitanja o bezbednosti.

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

Neželjene reakcije

Neželjene reakcije zabeležene u više nego jednom izolovanom slučaju, navedene su ispod, prema klasi sistema organa i prema učestalosti njihovog ispoljavanja.

Kategorije učestalosti su definisane prema sledećoj konvenciji: veoma često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), veoma retko ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

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

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

Tabela 1. Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Infekcije i infestacije	
<i>Povremeno:</i>	Herpes zoster, herpes simpleks, nazofaringitis, pneumonija ¹ , sinuzitis, celulitis, infekcija gornjeg respiratornog trakta, influenza, infekcija urinarnog trakta, gastroenteritis, sepsa
<i>Retko:</i>	Gljivične infekcije
<i>Nepoznate učestalosti:</i>	Reaktivacija hepatitisa B*
Neoplazme-benigne, maligne i neodređene neoplazme (uključujući ciste i polipe)	
<i>Retko:</i>	Sindrom lize tumora
<i>Nepoznate učestalosti:</i>	Krvarenje tumora/nekroza tumora*
Poremećaji imunskog sistema	
<i>Nepoznate učestalosti:</i>	Anafilaktički šok*
Poremećaji krvi i limfnog sistema	
<i>Veoma često:</i>	Neutropenija, trombocitopenija, anemija
<i>Često:</i>	Pancitopenija, febrilna neutropenija
<i>Povremeno:</i>	Trombocitemija, limfopenija, depresija koštane srži, eozinofilija, limfadenopatija
<i>Retko:</i>	Hemolitička anemija, trombotička mikroangiopatija ²
Poremećaji metabolizma i ishrane	
<i>Često:</i>	Anoreksija
<i>Povremeno:</i>	Hipokalemija, povećan apetit, hipofosfatemija, smanjen apetit, dehidratacija, giht, hiperurikemija, hiperkalcemija, hiperglikemija, hiponatremija
<i>Retko:</i>	Hiperkalemija, hipomagnezemija
Psihijatrijski poremećaji	
<i>Često:</i>	Insomnija

<i>Povremeno:</i>	Depresija, slabljenje libida, anksioznost
<i>Retko:</i>	Stanje konfuzije
Poremećaji nervnog sistema	
<i>Veoma često:</i>	Glavobolja ²
<i>Često:</i>	Ošamućenost, parestezija, poremećaj ukusa, hipoestezija
<i>Povremeno:</i>	Migrena, somnolencija, sinkopa, periferna neuropatija, poremećaj pamćenja, išijas, sindrom nemirnih nogu, tremor, cerebralna hemoragija
<i>Retko:</i>	Povišen intrakranijalni pritisak, konvulzije, optički neuritis
<i>Nepoznate učestalosti:</i>	Cerebralni edem*
Poremećaji oka	
<i>Često:</i>	Edem očnih kapaka, povećana lakrimacija, konjunktivalna hemoragija, konjunktivitis, suvo oko, zamućen vid
<i>Povremeno:</i>	Iritacija oka, bol u oku, orbitalni edem, krvarenje sklere, retinalna hemoragija, blefaritis, makularni edem
<i>Retko:</i>	Katarakta, glaukom, edem papile
<i>Nepoznate učestalosti:</i>	Hemoragije u staklastom telu*
Poremećaji uha i labirinta	
<i>Povremeno:</i>	Vertigo, tinitus, gubitak sluha
Kardiološki poremećaji	
<i>Povremeno:</i>	Palpitacije, tahikardija, kongestivna srčana insuficijencija ³ , plućni edem
<i>Retko:</i>	Aritmija, atrijska fibrilacija, srčani zastoj, infarkt miokarda, angina pectoris, perikardna efuzija
<i>Nepoznate učestalosti:</i>	Perikarditis*, srčana tamponada*
Vaskularni poremećaji⁴	
<i>Često:</i>	Crvenilo, hemoragija
<i>Povremeno:</i>	Hipertenzija, hematoma, subduralni hematoma, periferna hladnoća, hipotenzija, Raynaud-ov fenomen
<i>Nepoznate učestalosti:</i>	Tromboza/embolija*
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
<i>Često:</i>	Dispneja, epistaksa, kašalj
<i>Povremeno:</i>	Pleuralna efuzija ⁵ , faringolaringealni bol, faringitis
<i>Retko:</i>	Pleuritični bol, plućna fibroza, plućna hipertenzija, plućna hemoragija
<i>Nepoznate učestalosti:</i>	Akutna respiratorna insuficijencija ¹¹ *, intersticijska bolest pluća
Gastrointestinalni poremećaji	
<i>Veoma često:</i>	Mučnina, dijareja, povraćanje, dispepsija, abdominalni bol ⁶
<i>Često:</i>	Flatulencija, distenzija abdomena, gastroezofagusni refluks, konstipacija, suva usta, gastritis
<i>Povremeno:</i>	Stomatitis, ulceracije u ustima, gastrointestinalna hemoragija ⁷ , podrigivanje, melena, ezofagitis, ascites, gastrični ulkus, hematemeza, heilitis, disfagija, pankreatitis
<i>Retko:</i>	Kolitis, ileus, inflamatorna bolest creva
<i>Nepoznate učestalosti:</i>	Ileus/intestinalna opstrukcija*, gastrointestinalna perforacija*, divertikulitis*, gastrična antralna vaskularna ektazija (GAVE)*
Hepatobilijarni poremećaji	
<i>Često:</i>	Povišene vrednosti enzima jetre
<i>Povremeno:</i>	Hiperbilirubinemija, hepatitis, žutica
<i>Retko:</i>	Insuficijencija jetre ⁸ , nekroza jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
<i>Veoma često:</i>	Periorbitalni edem, dermatitis/ekcem/osip
<i>Često:</i>	Svrab, otok lica, suva koža, eritem, alopecija, noćna znojenja, reakcija fotosenzitivnosti
<i>Povremeno:</i>	Pustulozni osip, kontuzija, pojačano znojenje, urtikarija, ekhimoza, povećana sklonost modricama, hipotrihoza, hipopigmentacija kože, ekfolijativni dermatitis, onihoklazija, folikulitis, petehije, psorijaza, purpura,

	hiperpigmentacija kože, bulozne erupcije
<i>Retko:</i>	Akutna febrilna neutrofilna dermatitoza (<i>Sweet-ov</i> sindrom), obezbojenje noktiju, angioneurotski edem, vezikulni osip, multififormni eritem, leukocitoklastni vaskulitis, <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, akutni generalizovani pustulozni egzantem (AGPE)
<i>Nepoznate učestalosti:</i>	Sindrom palmoplantarne eritrodisestezije*, lihenoidna keratoza*, <i>lichen planus</i> *, toksična epidermalna nekroliza*, osip uzrokovan lekom sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)*, pseudoporfirija*
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	
<i>Veoma često:</i>	Mišićni spazam i grčevi, mišićno-koštani bol uključujući mialgiju ⁹ , artralgiu, bol u kostima ¹⁰
<i>Često:</i>	Otok zglobova
<i>Povremeno:</i>	Ukočenost zglobova i mišića
<i>Retko:</i>	Mišićna slabost, artritis, rabdomioliza/miopatija
<i>Nepoznate učestalosti:</i>	Avaskularna nekroza/nekroza kuka*, zastoje u rastu kod dece*
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
<i>Povremeno:</i>	Bubrežni bol, hematurija, akutna bubrežna insuficijencija, povećana učestalost mokrenja
<i>Nepoznate učestalosti:</i>	Hronična bubrežna insuficijencija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
<i>Povremeno:</i>	Ginekomastija, erektilna disfunkcija, menoragija, neuredna menstruacija, seksualna disfunkcija, bol u bradavicama, uvećanje dojki, edem skrotuma
<i>Retko:</i>	Hemoragija žutog tela/hemoragijska cista na jajniku
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	
<i>Veoma često:</i>	Retencija tečnosti i edem, zamor
<i>Često:</i>	Slabost, pireksija, anasarka, drhtavica, ukočenost
<i>Povremeno:</i>	Bol u grudima, slabost
Ispitivanja	
<i>Veoma često:</i>	Povećanje telesne mase
<i>Često:</i>	Smanjenje telesne mase
<i>Povremeno:</i>	Povećanje nivoa kreatinina u krvi, povećanje vrednosti kreatin fosfokinaze u krvi, povećanje vrednosti laktat dehidrogenaze u krvi, povećanje vrednosti alkalne fosfataze u krvi
<i>Retko:</i>	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 izloženosti imatinibu.

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

² Glavobolja je bila najčešća kod pacijenata sa GIST.

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

⁴ Crvenilo se najčešće javljalo kod pacijenata sa GIST, 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 (CML-AP i CML-BC) nego kod pacijenata sa hroničnom CML.

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

⁸ Prijavljeni su i neki fatalni slučajevi nekroze i insuficijencije jetre.

⁹ Mišićno-koštani bol tokom terapije imatinibom ili nakon prekida terapije, zapažen je u post-marketinškom periodu.

¹⁰ Mišićno-koštani bol i srodni događaji bili su češće zapaženi kod pacijenata sa CML nego kod onih sa GIST.

¹¹ Smrtni slučajevi zabeleženi su kod pacijenata sa uznapredovalom bolešću, teškim infekcijama, teškom neutropenijom i drugim ozbiljnim pratećim stanjima.

Poremećaji u laboratorijskim testovima

Hematologija

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

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

Biohemija

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

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

Opis odabranih neželjenih reakcija

Reaktivacija hepatitisa B

Zabeležena je ponovna aktivacija hepatitisa B povezana 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 preporučenih terapijskih doza je ograničeno. Izolovani slučajevi predoziranja lekom imatinib su spontano prijavljivani ili su objavljeni u literaturi. U slučaju predoziranja, pacijenta bi

trebalo posmatrati i primeniti adekvatnu simptomatsku terapiju. Prijavljeni ishod u ovim slučajevima je bio „poboljšanje“ ili „oporavak“. Događaji koji su prijavljivani kod različitih opsega doza su sledeći:

Predoziranje kod odraslih:

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

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

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

8 do 10 g (pojedinačna doza): prijavljivano je povraćanje i gastrointestinalni bol.

Predoziranje u pedijatrijskoj populaciji:

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

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: inhibitor protein-tirozin kinaze

ATC šifra: L01XE01

Mehanizam dejstva

Imatinib je mali molekul inhibitor protein-tirozin kinaze koji snažno inhibira Bcr-Abl tirozin kinazu (TK) kao i nekoliko receptorskih TK-a: Kit, receptor za faktor matičnih ćelija (SCF- *stem cell factor*), kodiran C-Kit protoonkogenom, diskoidin domen receptore (DDR1 i DDR 2, engl. *discoidin domain receptors*), receptor za faktor stimulacije kolonija (CSF-1R) i alfa i beta receptore za faktor rasta poreklom iz trombocita (PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Imatinib takođe može inhibirati ćelijske procese do kojih dolazi aktivacijom ovih receptorskih kinaza.

Farmakodinamski efekti

Imatinib je inhibitor protein-tirozin kinaze koji moćno inhibiše Bcr-Abl tirozin kinazu u *in vitro*, celularnim i *in vivo* uslovima. Jedinjenje selektivno inhibiše proliferaciju i indukuje apoptozu kod Bcr-Abl pozitivnih ćelijskih linija, 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 inhibiše PDGF- i SCF-posredovane ćelijske događaje. *In vitro*, imatinib inhibiše proliferaciju i indukuje apoptozu u gastrointestinalnim ćelijama stromalnog tumora (GIST), koji ekspimiraju aktiviju *kit* mutaciju. Konstitutivna aktivacija PDGF receptora ili Abl protein tirozin kinaza, kao posledica fuzije sa raznim partnerskim proteinima ili konstitutivna produkcija PDGF uključena je u patogenezu MDS/MPD, HES/CEL i DFSP. Imatinib inhibiše slanje signala i proliferaciju ćelija koje pokreće deregulisani PDGFR i aktivnost Abl kinaze.

Kliničke studije kod pacijenata sa hroničnom mijeloidnom leukemijom (CML)

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

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

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

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

Ukupno 1106 pacijenata je bilo randomizovano, 553 u svakoj grupi. Karakteristike pacijenata na početku studije bile su dobro izbalansirane između dve grupe. Srednja starost bila je 51 godina (raspon 18-70 godina), sa 21,9% pacijenata sa ≥ 60 godina starosti. Bilo je 59% muškaraca i 41% žena; 89,9% belaca, a 4,7% crnaca. Sedam godina pošto je bio uključen poslednji pacijent, srednje vreme lečenja prve linije bila je 82 meseca u grupi sa imatinibom i 8 meseci u IFN grupi. Srednje vreme lečenja kada je imatinib korišćen kao druga linija terapije bilo je 64 meseca. Ukupno, kod pacijenata koji su primali imatinib kao prvu liniju, prosečna dnevna doza bila je 406 $\pm$ 76 mg. Primarni parametar efikasnosti u studiji je bilo preživljavanje bez progresije bolesti. Progresija je definisana kao bilo koji od sledećih događaja: progresija u ubranu fazu ili blastnu krizu, smrt, gubitak CHR ili MCyR, ili kod pacijenata koji nisu postigli CHR, povećanje broja WBC uprkos odgovarajućim terapijskim merama. Glavni citogenetski odgovor, hematološki odgovor, molekularni odgovor (procena minimalne rezidualne bolesti), vreme do ubrane faze ili blastne krize i preživljavanje su glavni sekundarni parametri praćenja. Podaci o odgovoru na terapiju prikazani su u **Tabeli 2**.

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

	imatinib	IFN+Ara-C
(Najbolje stope odgovora)	n=553	n=553
Hematološki odgovor		
Stepen 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**		
Glavni odgovor nakon 12 meseci (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Glavni odgovor nakon 24 meseca (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Glavni odgovor nakon 84 meseca (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, Fischer-ov egzaktni test		

**** procenti molekularnog odgovora se zasnivaju na dostupnih uzorcima**

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

WBC $< 10 \times 10^9/L$, trombociti $< 450 \times 10^9/L$, mijelociti+metamijelociti $< 5\%$ u krvi, nema blastocita i promijelocita u krvi, bazofili $< 20\%$, bez ekstramedularne aktivnosti

Kriterijumi citogenetskog odgovora: kompletan (0% Ph+ metafaza), parcijalan (1–35%), minoran (36–65%) ili minimalan (66–95%). Glavni odgovor (0–35%) kombinuje i kompletan i parcijalan odgovor.

Kriterijumi glavnog molekularnog odgovora: u perifernoj krvi redukcija od ≥ 3 logaritma u količini Bcr-Abl kopija (kvantitativno određivanje reverzne transkriptaze u stvarnom vremenu PCR tehnikom) u odnosu na standardizovane početne vrednosti.

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

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

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

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

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

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

povećanje transaminaza ili bilirubina. Druge neželjene reakcije su prijavljivane sa nižom ili jednakom učestalošću.

Hronična faza, neuspeh interferona: 532 odrasla pacijenta lečena su početnom dozom od 400 mg. Pacijenti su bili raspoređeni u tri glavne kategorije: hematološki neuspeh (29%), citogenetski neuspeh (35%), ili nepodnošenje interferona (36%). Pacijenti su prethodno primali IFN u proseku 14 meseci u dozama $\geq 25 \times 10^6$ IU/nedelja i svi su bili u kasnoj hroničnoj fazi, sa srednjim vremenom 32 meseca od dijagnoze. Primarni parametar efikasnosti u studiji bila je stopa glavnog citogenetskog odgovora (kompletan plus parcijalni odgovor, 0 do 35% Ph+ metafaza u koštanoj srži).

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

Ubrzana faza: 235 odraslih pacijenata 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.

Primarni parametar efikasnosti je bila stopa hematološkog odgovora, opisana kao kompletni hematološki odgovor, nema dokaza o leukemiji (t.j. klirens blastocita iz koštane srži i krvi, ali bez potpunog oporavka periferne krvi kao što je slučaj kod kompletnog odgovora), ili povratak u hroničnu fazu CML. Potvrđen hematološki odgovor je bio postignut kod 71,5% pacijenata (**Tabela 3**). Značajno je to što je 27,7% pacijenata takođe postiglo glavni citogenetski odgovor, koji je bio kompletan kod 20,4% (potvrđeno 16%) pacijenata. Za pacijente lečene dozom od 600 mg, procena srednjeg preživljavanja bez progresije bolesti i ukupnog preživljavanja bila je 22,9 i 42,5 meseci.

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

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

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

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

	Ispitivanje 0110 37-mesečni podaci Hronična faza, neuspeh INF ($n=532$)	Ispitivanje 0109 40,5-mesečni podaci Ubrzana faza ($n=235$)	Ispitivanje 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 primenjivo	12%	5%
Povratak u hroničnu fazu (RTC)	Nije primenjivo	17%	18%

Glavni 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)
Parcijalan	12%	7%	8%

¹ **Kriterijumi hematološkog odgovora (svi odgovori treba da budu potvrđeni posle ≥ 4 nedelje):**
 CHR: Studija 0110 [WBC < 10 x10⁹/L, trombociti < 450 x10⁹/L, mijelociti+metamijelociti < 5% u krvi, bez blasta i promijelocita u krvi, bazofili < 20%, bez ekstramedularne aktivnosti] i u ispitivanjima 0102 i 0109 [ANC ≥ 1,5 x10⁹/L, trombociti ≥ 100 x10⁹/L, nema blastocita u krvi, BM blastocit < 5% i bez ekstramedularne bolesti]
 NEL: Isti kriterijumi kao za CHR, ali ANC ≥ 1 x10⁹/L a trombociti ≥ 20 x10⁹/L (samo 0102 i 0109)
 RTC < 15% blasta u BM i PB, < 30% blastocita+promijelocita u BM i PB, < 20% bazofila u PB, bez ekstramedularne bolesti osim slezine i jetre (samo za 0102 i 0109).
 BM = koštana srž, PB = periferna krv
² **Kriterijumi citogenetskog odgovora:**
 Glavni odgovor obuhvata i kompletan i parcijalan odgovor: kompletan (0% Ph+ metafaze), parcijalna (1-35%)
³ Kompletan citogenetski odgovor potvrđen drugom citogenetskom evaluacijom kostne srži obavljenom bar jedan mesec nakon početnog ispitivanja kostne srži.

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

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

Evropska agencija za lekove je odbacila obavezu podnošenja rezultata studija sa imatinibom u svim podgrupama pedijatrijskih pacijenata sa Filadelfija hromozom (bcr-abl translokacija) – pozitivnom hroničnom mijeloidnom leukemijom (videti odeljak 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primeni).

Kliničke studije kod pacijenata sa Ph+ ALL

Novodijagnostikovana Ph+ ALL: u kontrolisanom ispitivanju (ADE10) imatiniba nasuprot indukciji hemioterapije kod 55 novodijagnostikovanih pacijenata, starosti 55 godina i više, imatinib primenjen kao pojedinačni lek indukovao je značajno veći udeo kompletnog hematološkog odgovora nego hemioterapija (96,3% prema 50%; p=0,0001). Kada je data spasonosna terapija imatinibom pacijentima koji nisu reagovali ili su loše reagovali na hemioterapiju, to je rezultovalo tako 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 posle 2 nedelje lečenja (p=0,02). Svi pacijenti su primili imatinib i konsolidacijsku hemioterapiju (videti **Tabelu 4**) posle indukcije, a nivoi bcr-abl transkripta bili su identični kod obe grupe nakon 8 nedelja. Kao što je očekivano na osnovu dizajna ispitivanja, nisu uočene razlike u trajanju remisije, preživljavanju bez bolesti i ukupnom preživljavanju, mada su pacijenti sa kompletnim molekulskim odgovorom i koji ostaju sa minimumom rezidualne bolesti imali bolji ishod u smislu trajanja remisije (p=0,01) i preživljavanja bez bolesti (p=0,02).

Rezultati uočeni kod populacije od 211 novodijagnostikovanih pacijenata od Ph+ ALL u 4 nekontrolisana klinička ispitivanja (AAU02, ADE04, AJP01 i AUS01) su konzistentni sa rezultatima opisanim gore. Imatinib u kombinaciji sa indukcijom hemioterapije (videti **Tabelu 4**) dovodio je do kompletnog hematološkog odgovora sa udelom od 93% (147 od 158 procenjivih pacijenata) i glavnog citogenetskog odgovora sa udelom od 90% (19 od 21 procenjivog pacijenta). Kompletan molekulski odgovor bio je sa udelom od 48% (49 od 102 procenjiva pacijenta). Preživljavanje bez bolesti (DFS) i ukupno preživljavanje (OS) konstantno su nadilazili 1 godinu i bili superiorni u odnosu na istorijsku kontrolu (DFS $p < 0,001$; OS $p < 0,0001$) u dva ispitivanja (AJP01 i AUS01).

Tabela 4. Protokoli hemioterapije koji se koristi u kombinaciji sa imatinibom

Ispitivanje 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 500 mg/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
Ispitivanje AAU02	
Indukcijska terapija (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m ² i.v., dani 1–3, 15–16; VCR 2 mg ukupna doza i.v., dani 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dani 1, 8; prednizon 60 mg/m ² oralno, dani 1–7, 15–21; IDA 9 mg/m ² oralno, dani 1–28; MTX 15 mg intratekalno, dani 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekalno, dani 1, 8, 15, 22; metilprednizolon 40 mg intratekalno, dani 1, 8, 15, 22
Konsolidacija (<i>de novo</i> Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 sati i.v. (3 sata), dani 1–4; mitoksantron 10 mg/m ² i.v. dani 3–5; MTX 15 mg intratekalno, dan 1; metilprednizolon 40 mg intratekalno, dan 1
Ispitivanje 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, na 12 sati), dan 5
Ispitivanje 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
Terapija konsolidacije	Alternativni ciklus hemioterapije: visokodozna hemioterapija sa MTX 1 g/m ² i.v. (24 sata), dan 1, i Ara-C 2 g/m ² i.v. (na 12 sati), dani 2–3, u 4 ciklusa
Održavanje	VCR 1,3 g/m ² i.v., dan 1; prednizolon 60 mg/m ² oralno, dani 1–5

Ispitivanje AUS01	
Indukcijsko-konsolidacijska terapija	Hiper-CVAD protokol: CP 300 mg/m ² i.v. (3 sata, na 12 sati), dani 1–3; vinkristin 2 mg i.v., dani 4, 11; doksorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 sata), dan 4; DEX 40 mg/dan u dane 1–4 i 11–14, u alternaciji sa MTX 1 g/m ² i.v. (24 sata), dan 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 sata, na 12 sati), dani 2–3 (ukupno 8 ciklusa)
Održavanje	VCR 2 mg i.v. mesečno tokom 13 meseci; prednizolon 200 mg oralno, 5 dana mesečno tokom 13 meseci
Svi režimi lečenja uključuju davanje steroida za CNS profilaksu.	
Ara-C: citozin arabinozid; CP: ciklofosamid; DEX: deksametazon; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopurin VM26: Tenipozid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenski	

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

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

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

Blok intenzifikacije 1 (9 nedelja)	Metotreksat (5 g/m² tokom 24 sata, IV): dana 1 i 15 Leukovorin (75 mg/m² sata 36, IV; 15 mg/m² 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/m²/dan, IV): dani 22-26 CPM (300 mg/m²/dan, IV): dani 22-26 MESNA (150 mg/m²/dan, IV): dani 22-26 G-CFS (5mikrograma/kg, SC): dan 27-36 ili dok ANC ne bude >1500 nakon najniže izmerene vrednosti (nadir) ARA-C (3 g/m² svakih 12 h, IV): dani 43, 44 G-CFS (5 mikrogram/kg, SC): dan 27-36 ili dok ANC ne bude >1500 nakon najniže izmerene vrednosti (nadir) L-ASP (6000 IJ/m², IM): dan 44
Reindukcioni blok 2 (3 nedelje)	VCR (1,5 mg/m²/dan, IV): dani 1, 8 i 15 DAUN (45 mg/m²/dan bolus, IV): dana 1 i 2 CPM (250 mg/m²/doza svakih 12h x 4 doze, IV): dana 3 i 4 PEG-ASP (2500 IJ/m², IM): dana 4 G-CSF (5mikrogram/kg, SC): dan 5-14 ili dok ANC ne bude >1500 nakon najniže izmerene vrednosti (nadir) Trostruka IT terapija (u skladu sa godinama): dani 1 i 15 DEX (6 mg/m²/dan, PO): dani 1-7 i 15-21
Blok intenzifikacije 2 (9 nedelja)	Metotreksat (5 g/m² tokom 24 sata, IV): dani 1 i 15 Leukovorin (75 mg/m² sata 36, IV; 15 mg/m² 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/m²/dan, IV): dani 22-26 CPM (300 mg/m²/dan, IV): dani 22-26 MESNA (150 mg/m²/dan, IV): dani 22-26 G-CFS (5 mikrograma/kg, SC): dan 27-36 ili dok ANC ne bude >1500 nakon najniže izmerene vrednosti (nadir) ARA-C (3 g/m² svakih 12 h, IV): dana 43, 44 L-ASP (6000 IJ/m², IM): dana 44
Održavanje (8-nedeljni ciklusi) Ciklusi 1-4	MTX (5 g/m² tokom 24 sata, IV): dan 1 Leukovorin (75 mg/m² sata 36, IV; 15 mg/m² 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/m²/dan, IV): dana 1, 29 DEX (6 mg/m²/dan, PO): dani 1-5 i 29-33 6-MP (75 mg/m²/dan, PO): dani 8-28 Metotreksat (20 mg/m²/nedeljno, PO): dani 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m², IV): dani 29-33 CPM (300 mg/m², IV): dani 29-33 MESNA IV: dani 29-33 G-CFS (5 mikrogram/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 i 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dan, PO): dani 11-56 (ne davati 6-MP od dana 6 do dana 10 kranijalnog zračenja počev od dana 1 ciklusa 5. Sa primenom 6-MP započeti 1. dana nakon završetka kranijalnog zračenja) Metotreksat (20 mg/m ² /nedeljno, PO): dani 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Održavanje (8-nedeljni ciklusi) Ciklusi 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /dan, IV): dani 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dan, PO): dani 1-5 i 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dan, PO): dani 11-56 Metotreksat (20 mg/m ² /nedeljno, PO): dani 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF= faktor stimulacije kolonija granulocita, VP-16 = etopozid, MTX=metotreksat, IV = intravenski, SC = supkutano, IT = intratekalo, PO = oralno, IM=intramuskularno, ARA-C=citarabin, CPM = ciklofosfamid, VCR=vinkristin, DEX=deksametazon, DAUN= daunorubicin, 6-MP =6-merkaptopurin, E.Coli L-ASP=Lasparaginaza, PEG-ASP=PEG asparaginaza, MESNA=2-merkaptetan sulfonat natrijum, iii=ili dok nivo MTX ne bude < 0,1mikroM, q6h=svakih 6 sati, Gy = Grej

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

Relaps/refraktorna Ph+ ALL: Kad je imatinib primenjen kao jedini lek za lečenje pacijenata sa relaps/refraktornom Ph+ ALL, to je rezultovalo, kod 53 od 411 pacijenata procenjivih na odgovor, hematološkim odgovorom sa udelom od 30% (9% od ukupnog) i glavnim citogenetskim odgovorom sa udelom od 23%. (Treba zapaziti da je od 411 pacijenata, 353 lečeno u proširenom programu pristupa bez prikupljanja podataka o primarnom odgovoru.) Medijana vremena do progresije u ukupnoj populaciji od 411 pacijenata sa relaps/refraktornom Ph+ ALL kretala se od 2,6 do 3,1 meseca, a medijana ukupnog preživljavanja kod 401 procenjivog pacijenta kretala se od 4,9 do 9 meseci. Podaci su bili slični kad su ponovo analizirani da bi se uključili samo pacijenti od 55 godina ili stariji.

Kliničke studije kod pacijenata sa MDS/MPD

Iskustvo sa imatinibom kod ove indikacije je veoma ograničeno i zasnovano na udelu hematološkog i citogenetskog odgovora. Nema kontrolisanih ispitivanja koji bi pokazali kliničku korist ili povećano preživljavanje. Jedno otvoreno, multicentrično, kliničko ispitivanje faze II (ispitivanje B2225) obavljeno je ispitivanjem imatiniba kod različitih populacija pacijenata koji su patili od po život opasnih bolesti udruženih sa Abl, Kit ili PDGFR proteinskim 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 (FR). U vreme izvorne analize, tri od četiri pacijenta sa detektovanim rearanžiranjem PDGFR gena ispoljilo je hematološki odgovor (2 CHR i 1 FR). Starost ovih pacijenata kretala se od 20 do 72 godine.

Opservacioni registar (studija L2401) je sproveden radi sakupljanja dugoročnih podataka o bezbednosti i efikasnosti kod pacijenata koji pate od mijeloproliferativnih neoplazmi sa PDGFR- β preuređivanjem i koji su bili na terapiji imatinibom. 23 pacijenta iz ovog registra primilo je imatinib u prosečnoj dnevnoj dozi od 264 mg (opseg: 100 do 400 mg) u prosečnom trajanju od 7,2 godina (u rasponu od 0,1 do 12,7 godina). Zbog opservacione prirode ovog registra, podaci o hematološkim, citogenetskim i molekularnim procenama su dostupni za 22, 9 i 17 od 23 registrovanih pacijenata, tim redom. Uzimajući u obzir pretpostavku da pacijenti sa nedostajućim podacima nisu dali odgovor na terapiju, CHR je praćen kod 20/23 (87%) pacijenata, CCyR kod 9/23 (39,1%) pacijenata, a MR kod 11/23 (47,8%) pacijenata, tim redom. Kada je izračunata stopa

odgovora kod pacijenata sa najmanje jednom validnom procenom, ona je za CHR, CCyR i MR iznosila 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) i 11/17 (64,7%), tim redom.

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

Kontrolisane kliničke studije nisu sprovedene na pedijatrijskim pacijentima sa MDS/MPD. U 4 publikacije opisano je pet (5) pacijenata sa MDS/MPD povezanom sa rearanžmanom gena za PDGFR. Starost ovih pacijenata je bila u rasponu od 3 meseca do 4 godine a imatinib je primenjen u dozi od 50 mg dnevno ili u dozama od 92,5 do 340 mg/m² dnevno. Svi pacijenti postigli su kompletan hematološki odgovor, citogenetski odgovor i/ili klinički odgovor.

Kliničke studije kod pacijenata sa HES/CEL

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

Kontrolisane kliničke studije nisu sprovedene na pedijatrijskim pacijentima sa HES/CEL. U 3 publikacije opisana su tri (3) pacijenta sa HES i CEL povezanim sa rearanžmanom gena za PDGFR. Starost ovih pacijenata je bila od 2 do 16 godina i imatinib je primenjen u dozi od 300 mg/m² dnevno ili u dozama od 200 do 400 mg dnevno. Svi pacijenti su postigli kompletan hematološki odgovor, kompletan citogenetski odgovor i/ili kompletan molekularni odgovor.

Klinička studije kod neresektabilnog i/ili metastatskog GIST

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

Primarni dokazi efikasnosti bili su zasnovani na udelima objektivnog odgovora. Tumori su morali biti

merljivi na bar jednom obolelom mestu, a karakterizacija odgovora zasnovana je na kriterijumima Southwestern Oncology Group (SWOG). Rezultati su navedeni u **Tabeli 6**.

Tabela 6. Ispitivanje sa najboljim odgovorom tumora STIB2222 (GIST)

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

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

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

Klinička studija kod pacijenata sa GIST, adjuvantni režim

U adjuvantnom režimu, imatinib je ispitivan u multicentričnoj, duplo-slepoj, dugotrajnoj, placebo-kontrolisanoj studiji faze III (Z9001) na 773 pacijenta. Starost ovih pacijenata je bila od 18 do 91 godinu. Pacijenti uključeni u studiju imali su histološki dijagnostikovani primarni GIST sa ekspresijom Kit proteina (imunohistohemijski potvrđenom) i tumor veličine ≥ 3 cm. Potpuna resekcija primarnog GIST-a obavljena je 14-70 dana pre uključivanja u studiju. Nakon resekcije primarnog GIST-a, pacijenti su randomizovani u dve grupe: 400mg/dan imatiniba ili odgovarajući placebo u toku 1 godine.

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

Imatinib je značajno produžio RFS, kod 75% pacijenata nije došlo do ponovnog javljanja bolesti: tokom 38 meseci u grupi sa imatinibom nasuprot 20 meseci u placebo grupi (95%CI_s, [30-neprocenjeno]; [14-neprocenjeno]); (hazardni odnos=0,398 [0,259-0,610], $p<0.0001$). Nakon jedne godine ukupno RFS je bilo značajno bolje u grupi sa imatinibom (97,7%) u poređenju sa placebom (82,3%), ($p<0,0001$). Rizik od ponovnog javljanja bolesti je tako smanjen za približno 89% u poređenju sa placebom (hazardni odnos=0.113 [0,049-0,264]).

Rizik od povratka bolesti kod pacijenata posle operacije primarnog GIST je retrospektivno procenjen na osnovu sledećih prognostičkih faktora: veličina tumora, mitotički indeks, lokalizacija tumora. Podaci o mitotičkom indeksu su dostupni za 556 od 773 pacijenata u ukupnoj (ITT) populaciji. Rezultati analize podgrupa prema klasifikaciji rizika: NIH- United States National Institutes of Health i AFIP- Armed Forces Institute of Pathology, prikazana je u **Tabeli 7**. Korist nije pokazana u grupama sa niskim ili veoma niskim rizikom. U studiji nije uočena korist za ukupno preživljavanje.

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

Kriterijum rizika	Nivo rizika	% pacijenata	Br. događaja / br. pacijenata	Ukupni odnos rizika (95% CI)*	Stope RFS (%)	
					12 meseci	24 meseca
			imatinib prema placebo		imatinib prema placebo	imatinib prema placebo
NIH	Nizak	29,5	0/86 prema 2/90	N.E.	100 prema 98,7	100 prema 95,5
	Intermedijerni	25,7	4/75 prema 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 prema 94,8	97,8 prema 89,5
	Visok	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 nizak	20,7	0/52 prema 2/63	N.E.	100 prema 98,1	100 prema 93,0
	Nizak	25,0	2/70 prema 0/69	N.E.	100 prema 100	97,8 prema 100
	Umereni	24,6	2/70 prema 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 prema 90,8	97,9 prema 73,3
	Visok	29,7	16/84 prema 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 prema 56,1	79,9 prema 41,5

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

Druga, multicentrična, otvorena studija faze III (SSG XVIII/AIO) poredila je primenu 400 mg/dan imatiniba tokom 12 meseci lečenja u odnosu na 36 meseci lečenja kod pacijenata nakon hirurške resekcije GIST koji su imali jednu od sledećih karakteristika: promer tumora > 5 cm i broj mitozu > 5/50 polja velikog mikroskopskog uveličanja (HPF-*high power fields*) ili tumor promera > 10 cm i bilo koji broj mitozu ili tumor bilo koje veličine sa brojem mitozu > 10/50 HPF ili ruptura tumora u peritonealnu šupljinu. Ukupno 397 pacijenata potpisalo je pristanak i randomizovano je u studiju (199 pacijenata u grupi koja je primala terapiju 12 meseci a 198 pacijenata u grupi koja je terapiju primala 36 meseci). Prosečna starost pacijenata uključenih u studiju iznosila je 61 godinu (raspon od 22 do 84 godine). Prosečno vreme praćenja je bilo 54 meseca (od datuma randomizacije do datuma preseka podataka u studiji), sa ukupno 83 meseca od randomizacije prvog pacijenta do datuma preseka podataka u studiji.

Primarni parametar praćenja bilo je preživljavanje bez rekurencije bolesti (RFS), definisano kao vreme od datuma randomizacije do datuma rekurencije ili smrti iz bilo kog razloga.

Terapija imatinibom u trajanju od 36 meseci značajno je produžila RFS u poređenju sa 12- mesečnom terapijom imatinibom (ukupan hazardni odnos (HR) = 0.46 [0,32, 0,65], $p < 0.0001$) (Tabela 8, Slika 1).

Pored toga, 36- mesečno lečenje imatinibom značajno je produžilo ukupno preživljavanje (OS) u poređenju sa 12- mesečnom terapijom imatinibom (HR = 0,45 [0,22, 0,89], $p = 0,0187$) (Tabela 8, Slika 2).

Duže lečenje (> 36 meseci) može odložiti pojavu rekurencije; međutim značaj ovih nalaza za ukupno preživljavanje i dalje je nepoznat.

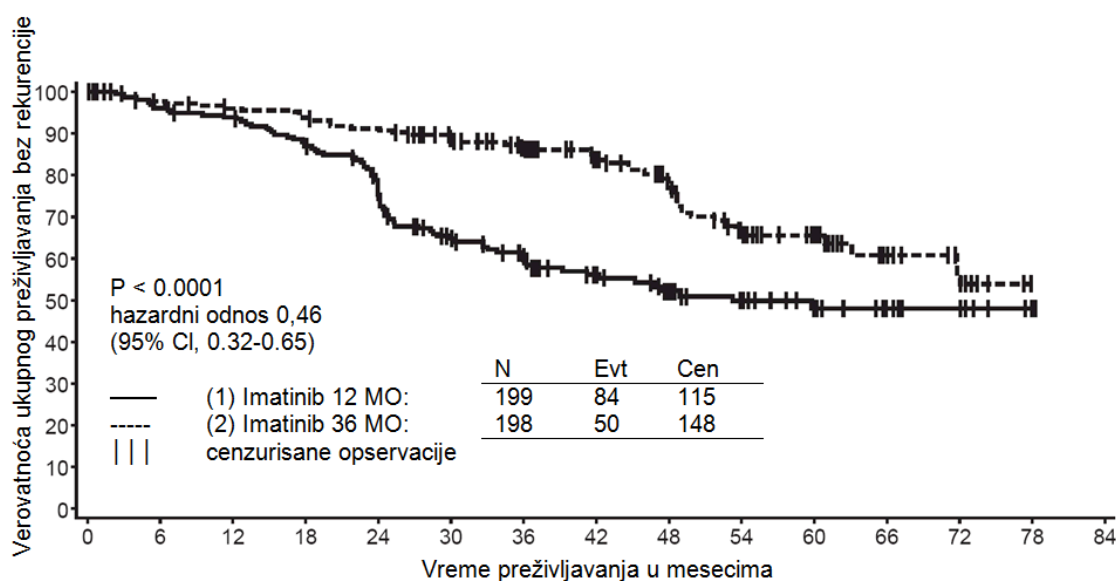
Ukupan broj smrtnih slučajeva bio je 25 u grupi koja je lečena 12 meseci i 12 u grupi koja je lečena 36 meseci.

Lečenje imatinibom u trajanju od 36 meseci pokazalo se superiornije u odnosu na 12-mesečno lečenje u ITT analizi, odnosno u celokupnoj populaciji pacijenata uključenih u studiju. U planiranoj analizi podgrupa prema tipu mutacije, HR za RFS u korist 36-mesečne terapije kod pacijenata sa mutacijama na lokaciji eksona 11 bio je 0,35 [95% CI: 0,22, 0,56]. Ne može se doneti zaključak za druge podgrupe sa manje čestim mutacijama zbog malog broja zabeleženih događaja.

Tabela 8. Lečenje imatinibom tokom 12 i 36 meseci (Ispitivanje SSGXVIII/AIO)

	Grupa lečena 12 meseci	Grupa lečena 36 meseci
RFS	% (CI)	% (CI)
12 meseci	93,7 (89,2–96,4)	95,9 (91,9–97,9)
24 meseca	75,4 (68,6–81,0)	90,7 (85,6–94,0)
36 meseci	60,1 (52,5–66,9)	86,6 (80,8–90,8)
48 meseci	52,3 (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)

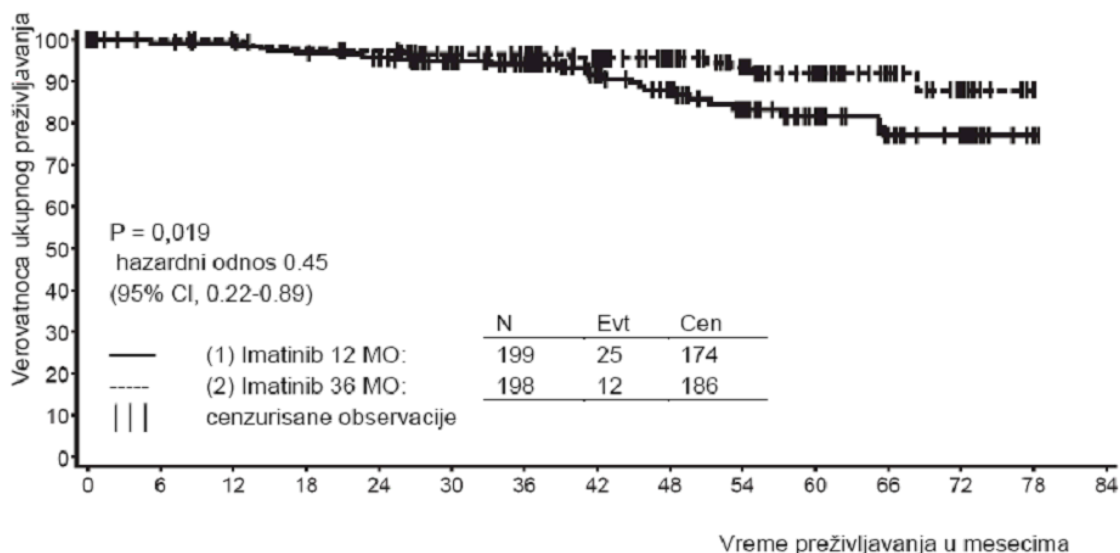
Slika 1. Kaplan-Meier procena za primarni parameter praćenja: preživljavanja bez rekurencije bolesti (ITT Populacija)



Sa rizikom: Događaji

(1	199:	182:	177:	163:	137:	105:	88:7	61:7	49:8	36:8	27:8	14:8	10:8	2:8	0:8
)	0	8	1	2	4	6	2	7	1	3	4	4	4	4	4
(2	198:	189:	184:	181:	173:	152:	133:	102:	82:3	54:4	39:4	21:4	8:50	0:50	
)	0	5	8	1	1	2	2	2	5	6	7	9			

Slika 2. Kaplan-Meier procena za ukupno preživljavanje (ITT populacija)



Pri riziku: Događaji

(1	199:	190:	188:	183:	176:	156:	140:	105:	87:1	64:2	46:2	27:2	20:2	2:2	0:2
)	0	2	2	6	8	1	1	1	8	2	3	5	5	5	5
(2)	198:	196:	192:	187:	184:	164:	152:	119:	100:	76:1	56:1	31:1	13:1	0:1	
	0	0	0	4	5	7	7	8	8	0	1	1	2	2	

Kontrolisane kliničke studije nisu sprovedene na pedijatrijskim pacijentima sa c-Kit pozitivnim GIST. U 7 publikacija opisano je sedamnaest (17) pacijenata sa GIST(sa ili bez Kit i PDGFR mutacija). Starost ovih pacijenata bila je u rasponu od 8 do 18 godina i imatinib je primenjen i u adjuvantnom režimu i za metastatsku bolest u dozama od 300 do 800 mg dnevno. Za većinu pedijatrijskih pacijenata lečenih zbog GIST nisu bili poznati podaci o c-kit ili PDGFR mutacijama, što može da bude razlog dobijanja mešovutih rezultata koji se odnose na ishod terapije.

Kliničke studije kod pacijenata sa DFSP

Jedno otvoreno, multicentrično, kliničko ispitivanje faze II (ispitivanje B2225) obavljeno je uključujući 12 pacijenata sa DFSP lečenih imatinibom 800 mg dnevno. Starost pacijenata od DFSP kretala se od 23 do 75 godina; DFSP je bio metastatski, uz lokalni recidiv, nakon inicijalne hirurške resekcije i nije se smatrao pogodnim za dalju resekcijsku hirurgiju u vreme uključenja takvih pacijenata u ispitivanje. Primarni dokaz o efikasnosti bio je zasnovan na objektivnim udelima odgovora. Od 12 uključenih pacijenata, 9 je reagovalo, jedan kompletno, a 8 delimično. Tri pacijenta koja su ispoljila delimičan odgovor su kasnije oslobođeni bolesti hirurškim zahvatom. Medijana trajanja terapije u studiji B2225 bila 6,2 meseca, sa maksimumom trajanja od 24,3 meseca. Daljih 6 pacijenata sa DFSP lečenih imatinibom opisano je u 5 publikovanih prikaza pojedinačnih slučajeva, a starost im se kretala od 18 meseci do 49 godina. Odrasli pacijenti, opisani u objavljenoj literaturi, bili su lečeni ili sa 400 mg (4 slučaja) ili sa 800 mg (1 slučaj) imatiniba dnevno. Petoro (5) pacijenata je reagovalo, tri kompletno, a dva delimično. Medijana trajanja terapije u objavljenoj literaturi kretala se između 4 nedelje i preko 20 meseci. Translokacija t(17:22)[(q22;q13)], ili njen genski proizvod, bili su prisutni kod skoro svih pacijenata koji su odgovorili na lečenje imatinibom.

Kontrolisane kliničke studije nisu sprovedene na pedijatrijskim pacijentima sa DFSP. U 3 publikacije je zabeleženo pet (5) pacijenata sa DFSP i rearanžmanom gena za PDGFR. Starost ovih pacijenata je bila od novorođenčadi do 14 godina a imatinib je primenjen u dozi od 50 mg dnevno ili u dozama u rasponu od 400 do 520 mg/m² dnevno. Svi pacijenti su postigli parcijalan i/ili kompletan odgovor.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika

Farmakokinetika leka je procenjena na ukupnom rasponu doza 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 (*steady state*).

Resorpcija

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

Distribucija

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

Metabolizam

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

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

Rezultati *in vitro* pokazali su da je CYP3A4 glavni humani P450 enzim koji katalizuje biotransformaciju imatiniba. Od palete potencijalne komedikacije (acetaminofen, aciklovir, alopurinol, amfotericin, citarabin, eritromicin, flukonazol, hidroksiureja, norfloksacin, penicilin V) samo eritromicin (IC_{50} 50 mikromol) i flukonazol (IC_{50} 118 mikromol) pokazali su inhibiciju metabolizma imatiniba koja može biti klinički relevantna.

Za imatinib je pokazano *in vitro* da je kompetitivni inhibitor markerskih supstrata za CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4/5. K_i vrednosti u humanim mikrozomima jetre bile su 27, 7,5 i 7,9 mikromol/L, respektivno. Maksimalne koncentracije u plazmi imatiniba kod pacijenata su 2-4 mikromol/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 inhibisao metabolizam paklitaksela kao rezultat kompetitivne inhibicije CYP2C8 ($K_i = 34.7$ mikromol). Ova K vrednost je daleko viša od očekivanih nivoa imatiniba u plazmi pacijenta, pa se stoga ne očekuje nikakva interakcija nakon istovremenog davanja 5-fluorouracila ili paklitaksela i imatiniba.

Eliminacija

Na osnovu pronalazjenja 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 otpadalo je 25% doze (5% urin, 20% feces), a ostatak su bili metaboliti.

Farmakokinetika u plazmi

Nakon oralnog davanja zdravim dobrovoljcima, poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) iznosilo je približno 18 h, sugerišući da je doziranje jednom dnevno odgovarajuće. Povećanje srednjeg PIK-a sa povećanjem doze bilo je linearno, a doza proporcionalna u rasponu od 25 do 1 000 mg imatiniba posle oralnog davanja. Nije bilo promena u kinetici imatiniba na ponovljeno davanje, a akumulacija je bila 1,5-2,5-puta pri *steady state*-u kad se dozira jednom dnevno.

Farmakokinetika kod pacijenata sa GIST

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

da dovede do hepatične insuficijencije i redukovanog metabolizma.

Populacijska farmakokinetika

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

Farmakokinetika kod dece

Kao i kod odraslih pacijenata, imatinib se brzo resorbuje posle oralnog davanja kod pedijatrijskih pacijenata u studijama faze I i faze II. Doziranje kod dece od 260 i 340 mg/m²/dan postizalo je istu ekspoziciju, respektivno, kao doze od 400 mg i 600 mg kod odraslih pacijenata. Poređenje PIK₍₀₋₂₄₎ na dan 8. i dan 1. pri 340 mg/m²/dan doznom nivou otkrilo je 1,7 - puta akumulaciju leka posle 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/m² jednom dnevno (ali ne više od 400 mg jednom dnevno) ili 340 mg/m² 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.

Poremećaj funkcije organa

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

Mada su rezultati farmakokinetičke analize pokazali da postoji znatna interindividualna varijabilnost, srednja ekspozicija imatiniba nije se povećala kod pacijenata sa različitim stepenima disfunkcije jetre u poređenju sa pacijentima sa normalnom 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 ponovljenih doza otkrile su blage do umerene hematološke promene kod pacova, pasa i majmuna, praćenih promenama na koštanoj srži kod pacova i pasa.

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

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

U 39-nedeljnoj studiji na majmunima, nije utvrđen NOAEL (nema uočenih nivoa neželjenih dejstava) pri najnižoj dozi od 15 mg/kg, približno jedna trećina maksimalne humane doze od 800 mg zasnovanoj na telesnoj površini. Lečenje je rezultovalo pogoršanjem 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), u *in vitro* testovima ćelija sisara (mišji limfom) i *in vivo* mikronukleusnom testu pacova. Pozitivni genotoksični efekti dobijeni su za imatinib na *in vitro* testovima ćelija sisara (ovarijum kineskog hrčka) za klastogenost (hromozomska aberacija) u prisustvu metaboličke aktivacije. Dva intermedijerna procesa izrade, koji su takođe prisutni u finalnom proizvodu, su pozitivni na mutagenezu u Ames-ovom testu. Jedan od ovih intermedijera bio je takođe pozitivan na eseju mišjeg limfoma.

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

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

Imatinib je bio teratogen kod pacova koji su ga primili tokom organogeneze pri dozama ≥ 100 mg/kg, približno jednakim maksimumu kliničke doze od 800 mg/dan, na osnovu telesne površine. Teratogeni efekti uključivali su eksencefaliju ili encefalokele, odsutnu/smanjenu čeonu i odsutnu parijetalnu kost. Ovi efekti nisu viđeni pri dozama ≤ 30 mg/kg.

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

U 2-godišnjoj studiji kancerogenosti kod pacova na imatinibu pri 15, 30 i 60 mg/kg/dan rezultovala je statistički značajnom redukcijom životnog veka mužjaka pri 60 mg/kg/dan i ženki pri ≥ 30 mg/kg/dan. Histopatološki pregled uginulih otkrio je kardiomiopatiju (oba pola), hroničnu progresivnu nefropatiju (ženke) papilom prepucijske žlezde kao glavne uzroke smrti ili razlog za žrtvovanje. Ciljni organi za neoplazijske promene bili su bubrezi, mokraćna bešika, uretra, prepucijska i klitorisna žlezda, tanko crevo, paratireoidne žlezde, nadbubrežne žlezde i nežlezdani želudac.

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

Za ljude, mehanizam i značaj 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 ekološki rizik za sedimentne organizme.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance u jezgri tablete:

laktoza, monohidrat
skrob, kukuruzni
hidroksipropilceluloza (E463)
celuloza, mikrokristalna (E460)
krospovidon (tip A)
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni
magnezijum-stearat (E572)

Pomoćne supstance u filmu tablete:

Opadry white:
polivinilalkohol
titan-dioksid (E171)
makrogol 3000
talk (E553b)
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172)
gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

3 godine.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ne postoje posebni zahtevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Meaxin 100 mg film tableta:

Unutrašnje pakovanje: Blister (PVD/PVDC//Al ili PVC/PE/PVDC//Al) sa 10 film tableta.

Spoljnje pakovanje: Složiva kartonska kutija sa 6 ili 12 blistera (ukupno 60 ili 120 film tableta) i Uputstvom za lek.

Meaxin 400 mg film tableta:

Unutrašnje pakovanje: Blister (PVD/PVDC//Al ili PVC/PE/PVDC//Al) sa 10 film tableta.

Spoljnje pakovanje: Složiva kartonska kutija sa 3 blistera (ukupno 30 film tableta) i Uputstvom za lek.

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

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

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

Broj poslednje obnove dozvole:

Meaxin film tableta 60x100mg: 515-01-00304-19-001

Meaxin film tableta 120x100mg: 515-01-00305-19-001

Meaxin film tableta 30x400mg: 515-01-00306-19-002

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

Datum prve dozvole: 30.04.2014.

Datum poslednje obnove dozvole: 17.12.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Decembar, 2019.