

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Imarem, 100 mg, film tablete

Imarem, 400 mg, film tablete

INN: imatinib

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Imarem, film tableta, 120 x 100 mg: jedna film tableta sadrži 100 mg imatiniba (u obliku imatinib-mesilata).

Imarem film tableta, 30 x 400 mg: jedna film tableta sadrži 400 mg imatiniba (u obliku imatinib-mesilata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Film tableta.

Imarem, film tableta, 120 x 100 mg: okrugle film tablete tamno žute do smeđe-narandžaste boje sa utisnutom podeonom crtom na jednoj strani i utisnutom oznakom "100" na drugoj strani.

Imarem, film tableta, 30 x 400 mg: duguljaste film tablete tamno žute do smeđe-narandžaste boje sa utisnutom podeonom crtom na jednoj strani i utisnutom oznakom "400" na drugoj strani.

Tableta se može podeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Imarem 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 kostne 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 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 rearanžiranjem 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 Imarem na ishod transplantacije koštane srži nije utvrđen.

Imarem je takođe indikovano za lečenje:

- 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 leka Imarem procenjena je na osnovu ukupne hematološke i citogenetske stope odgovora i preživljavanju bez progresije bolesti u CML, hematološke i

citogenetske stope odgovora u Ph+ALL, MDS/MPD, hematološke stope odgovora u HES/CEL, objektivne stope odgovora kod odraslih pacijenata sa neresektabilnim i/ili metastatskim DFSP. Iskustvo sa lekom Imarem 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 u ovim bolestima.

4.2. Doziranje i način primene

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

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 (decu) koji ne mogu da gutaju film tablete, tableta se može rastvoriti u čaši vode ili soka od jabuke. Potreban broj tableta treba staviti u odgovarajući volume napitka (oko 50 mL za tabletu od 100 mg) i promešati kašičicom. Suspenzija se nora primeniti odmah nakon potpunog raspada tablete(a).

Doziranje za CML kod odraslih pacijenata

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

Za odrasle pacijente u ubrzanj fazi bolesti, preporučena doza leka Imarem je 600 mg/dan. Ubrzana faza se definiše prisustvom bilo kog od navedenih kriterijuma: blastociti ≥ 15% ali <30% u krvi ili koštanoj srži, blastociti plus promielociti ≥ 30% u krvi ili koštanoj srži (pod uslovom da blastocita ima <30%), bazofili u perifernoj krvi ≥ 20%, trombociti <100 x 10⁹/L bez obzira na terapiju.

Za pacijente u blastnoj krizi preporučena doza leka Imarem iznosi 600 mg/dan. Blastna kriza se definiše kao prisustvo ≥ 30% blastocita u krvi ili koštanoj srži ili ekstramedularna bolest osim hepatosplenomegalije.

Trajanje terapije: u kliničkim studijama, terapija lekom koji sadrži imatinib se nastavlja do progresije bolesti. Nije ispitivan efekat prekidanja terapije posle postizanja kompletnog citogenetskog odgovora.

Povećanje doze sa 400 mg na 600 mg ili na 800 mg kod pacijenata čija je bolest u hroničnoj fazi, ili sa 600 mg na maksimalnih 800 mg/dan (primenjeno dva puta dnevno po 400 mg) može se razmotriti kod pacijenata u ubrzanj fazi ili blastnoj krizi u odsustvu teških neželjenih reakcija na lek i teške, za leukemiju nevezane, neutropenije ili trombocitopenije u sledećim okolnostima: progresija bolesti (u bilo kom trenutku); neuspeh u postizanju zadovoljavajućeg hematološkog odgovora posle najmanje 3 meseca terapije; neuspeh u postizanju citogenetskog odgovora posle 12 meseci terapije ili gubitak prethodno postignutog hematološkog i/ili citogenetskog odgovora. Pacijente treba pažljivo pratiti nakon povećanja doza s obzirom na potencijal za povećanu incidencu neželjenih reakcija pri primeni viših doza.

Doziranje za CML kod dece

Doziranje kod dece treba da bude zasnovano na telesnoj površini (mg/m²). Doza od 340 mg/m² dnevno se preporučuje za decu sa hroničnom fazom CML i uznapredovalom fazom CML (a da se ne pređe ukupna doza od 800 mg). Lek se može dati u vidu jedne dnevne doze ili se alternativno dnevna doza može podeliti u dva davanja - jedno ujutru, a drugo uveče. Preporučena doza je za sada zasnovana na malom broju pedijatrijskih pacijenata (videti odeljke 5.1 i 5.2). Ne postoje iskustva sa primenom leka kod dece mlađe od 2 godine.

Povećanje doze od 340 mg/m² dnevno do 570 mg/m² dnevno (a da se ne prekorači doza od 800 mg) može se razmotriti kod dece kod kojih nema teških neželjenih reakcija na lek i teške, sa leukemijom nepovezane, neutropenije ili trombocitopenije u sledećim okolnostima: progresija bolesti (u bilo kom trenutku); neuspeh u postizanju zadovoljavajućeg hematološkog odgovora posle najmanje 3 meseca terapije; neuspeh u postizanju citogenetskog odgovora posle 12 meseci terapije ili gubitak prethodno postignutog hematološkog i/ili

citogenetskog odgovora. Pacijente treba pažljivo pratiti nakon povećavanja doze s obzirom na potencijal za povećanu incidencu neželjenih reakcija pri višim dozama.

Doziranje kod bolesti Ph+ALL kod odraslih pacijenata

Preporučena doza leka Imarem kod odraslih pacijenata sa Ph+ALL iznosi 600 mg/dan. Hematološki eksperti u lečenju ove bolesti treba da vrše nadzor nad terapijom kroz sve faze lečenja.

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

Kod odraslih pacijenata sa relapsnom bolesti ili refraktarnom Ph+ALL monoterapija lekom Imarem primenjenim 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/m²). Kod dece sa Ph+ALL preporučuje se primena dnevne doze od 340 mg/m² (pri tome se ne sme preći ukupna doza od 600 mg).

Doziranje za MDS/MPD

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

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

Doziranje kod bolesti HES/CEL

Preporučena doza leka Imarem je 100 mg/dan za odrasle pacijente sa HES/CEL. Povećanje doze od 100 mg na 400 mg može se razmotriti u odsustvu neželjenih dejstava, ako procene pokažu nezadovoljavajući odgovor na terapiju.

Terapiju treba nastaviti sve dok pacijent ima koristi od nje.

Doziranje za DFSP

Preporučena doza leka Imarem je 800 mg/dan za odrasle pacijente sa DFSP.

Prilagođavanje doze kod neželjenih reakcija

Nehematološke neželjene reakcije

Ako se razvije teška nehematološka reakcija kod primene leka Imarem, terapija se mora prekinuti dok se taj događaj ne razreši. Nakon toga terapija se može nastaviti, ukoliko je potrebno, u zavisnosti od početne težine neželjenog događaja.

Ukoliko dođe do povećanja nivoa bilirubina > od 3 puta iznad utvrđene gornje granice normalnih vrednosti (IULN, engl. *institutional upper limit of normal*) ili vrednosti transaminaze jetre > od 5 puta IULN, treba prekinuti primenu leka Imarem, dok se nivoi bilirubina ne vrata na vrednost < 1,5 puta IULN, a vrednosti transaminaza na < 2,5 x IULN. Terapija lekom Imarem se potom može nastaviti sa smanjenom dnevnom dozom leka. Kod odraslih, doza treba da se smanji sa 400 mg na 300 mg ili sa 600 mg na 400 mg ili sa 800 mg na 600 mg, a kod dece sa 340 na 260 mg/m²/dan.

Hematološke neželjene reakcije

U slučaju teške neutropenije i trombocitopenije preporučuje se smanjivanje doze ili prekid terapije kako je naznačeno u tabeli koja sledi.

Prilagođavanje doze kod neutropenije i trombocitopenije:

HES/CEL (početna doza 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /L i/ili	1. Prekinuti terapiju lekom Imarem sve dok ANC ne bude ≥ 1,5 x 10 ⁹ /L i trombociti
----------------------------------	---	--

	trombociti $< 50 \times 10^9/L$	$\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Nastaviti terapiju lekom Imarem prethodnom dozom (tj. dozom pre pojave teške neželjene reakcije).
Hronična faza CML, MDS/MPD (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 terapiju lekom Imarem sve dok ANC ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/L$, a trombociti $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Nastaviti terapiju lekom Imarem prethodnom dozom (tj. dozom pre pojave 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 terapiju lekom Imarem sa smanjenom dozom od 300 mg.
Hronična CML kod dece (pri dozi od 340 mg/m^2)	ANC $< 1,0 \times 10^9/L$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/L$	1. Prekinuti terapiju lekom Imarem sve dok ANC ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/L$ i trombociti $\geq 75 \times 10^9/L$. 2. Nastaviti lečenje lekom Imarem prethodnom dozom (tj. dozom pre pojave 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 terapiju lekom Imarem sa smanjenom dozom od 260 mg/m^2 .
Ubrzana faza CML i blastna kriza kod Ph+ALL (početna doza je 600 mg)	^a ANC $< 0,5 \times 10^9/L$ i/ili trombociti $< 10 \times 10^9/L$	1. Proveriti da li je citopenija povezana sa leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži). 2. Ako citopenija nije povezana sa leukemijom, smanjiti dozu leka Imarem na 400 mg. 3. Ako citopenija perzistira 2 nedelje, smanjiti dalje do 300 mg. 4. Ako citopenija perzistira 4 nedelje, a i dalje nije povezana sa leukemijom, prekinuti primenu leka Imarem sve dok ANC ne bude $\geq 1 \times 10^9/L$, i trombociti $\geq 20 \times 10^9/L$, i tek zatim nastaviti terapiju sa 300 mg.
Ubrzana faza CML i blastna kriza kod dece (početna doza je 340 mg/m^2)	^a ANC $< 0,5 \times 10^9/L$ i/ili trombociti $< 10 \times 10^9/L$	1. Proveriti da li je citopenija povezana sa leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži). 2. Ako citopenija nije povezana sa leukemijom, smanjiti dozu leka Imarem na 260 mg/m^2 . 3. Ako citopenija perzistira 2 nedelje, smanjiti dalje na 200 mg/m^2 . 4. Ako citopenija perzistira 4 nedelje, a i dalje nije povezana sa leukemijom, prestatu sa primenom leka Imarem sve dok ANC ne bude $\geq 1 \times 10^9/L$, i trombociti $\geq 20 \times 10^9/L$, i tek zatim

		nastaviti terapiju sa 200 mg/m ² .
DFSP (primena doze od 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /L i/ili trombociti < 50 x 10 ⁹ /L	1. Prekinuti terapiju lekom Imarem sve dok ANC ne bude ≥ 1,5 x 10 ⁹ /L i trombociti ≥ 75 x 10 ⁹ /L. 2. Nastaviti terapiju lekom Imarem sa 600 mg. 3. U slučaju rekurencije ANC < 1,0 x 10 ⁹ /L i/ili trombociti < 50 x 10 ⁹ /L, ponoviti korak 1. i nastaviti sa primenom leka Imarem sa smanjenom dozom od 400 mg.
ANC (<i>absolute neutrophil count</i>) = apsolutni broj neutrofila ^a javlja se nakon bar jednog meseca terapije		

Posebne populacije

Pedijatrijska primena: nema iskustava sa primenom leka Imarem kod dece sa CML mlađe od 2 godine i kod dece sa Ph+ALL mlađe od 1 godine (videti odeljak 5.1). Postoji veoma ograničeno iskustvo kod dece sa MDS/MPD, DFSP i HES/CEL.

Bezbednost i efikasnost imatiniba kod dece mlađe od 18 godina sa MDS/MPD, DFSP i HES/CEL nisu ustanovljene u kliničkim ispitivanjima. Postojeći publikovani podaci prikazani su u delu 5.1 ali se ne mogu dati nikakve preporuke u pogledu doziranja.

Insuficijencija jetre: imatinib se uglavnom metaboliše preko jetre. Pacijentima sa blagom, umerenom ili teškom disfunkcijom jetre treba dati minimalnu preporučenu dozu od 400 mg dnevno. Doza se može redukovati ako se lek ne podnosi (videti odeljke 4.4, 4.8 i 5.2).

Klasifikacija 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 vrednost
Teška	Ukupni bilirubin >3-10 ULN AST: bilo koja vrednost

ULN (engl. *upper limit of normal for the institution*) = institucionalna gornja granica normalnih vrednosti
AST = aspartat aminotransferaza

Insuficijencija bubrega: pacijentima sa poremećajem funkcije bubrega ili na dijalizi treba dati minimalnu preporučenu dozu od 400 mg dnevno kao početnu dozu. Međutim, kod ovih pacijenata se preporučuje oprez. Doza se može smanjiti u slučaju lošeg podnošenja leka. Ako se podnosi, doza se može povećati usled nedovoljne efikasnosti (videti odeljke 4.4 i 5.2).

Starije osobe: farmakokinetika imatiniba nije posebno izučavana kod starijih osoba. Nisu zapažene značajne farmakokinetičke razlike vezane za godine kod odraslih pacijenata u kliničkim ispitivanjima koja su uključivala preko 20% pacijenata od 65 godina i starijih. Nije neophodna posebna preporuka za doziranje kod starijih osoba.

4.3. Kontraindikacije

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

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

U slučajevima kada se Imarem primenjuje zajedno sa drugim lekovima, postoji mogućnost interakcije lekova. Treba biti oprezan kada se lek Imarem uzima sa inhibitorima proteaze, azolnim antimikoticima, određenim makrolidima (videti odeljak 4.5), CYP3A4 supstratima sa uskim terapijskim područjem (npr. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, borteomib, docetaksel, hinidin) ili varfarinom i drugim kumarinskim derivatima (videti odeljak 4.5).

Istovremena primena leka Imarem i lekova koji indukuju CYP3A4 (kao što su npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbiton ili *Hypericum perforatum*, poznat i pod nazivom *St. John's Worth* ili kantarion) mogu značajno da smanje izloženost leku Imarem, potencijalno povećavajući rizik od terapijskog neuspeha. Iz tog razloga je potrebno izbegavati istovremenu primenu jakih induktora CYP3A4 i imatiniba (videti odeljak 4.5).

Hipotiroidizam

Kod pacijenata kod kojih je obavljena tiroidektomija i koji su na supstitucionoj terapiji levotiroksinom zabeleženi su klinički slučajevi hipotiroidizma tokom terapije lekom Imarem (videti odeljak 4.5). Nivo tireostimulirajućeg hormona (TSH) kod ovih pacijenata treba pažljivo pratiti.

Hepatotoksičnost

Metabolizam leka Imarem odvija se uglavnom u jetri, a samo 13% ekskrecije ide preko bubrega. Kod pacijenata sa disfunkcijom jetre (blagom, umerenom ili teškom), posebno pažljivo treba pratiti perifernu krvnu sliku i enzime jetre (videti odeljke 4.2, 4.8 i 5.2).

Slučajevi oštećenja jetre, uključujući insuficijenciju i nekrozu jetre, uočeni su kod primene imatiniba. Kad se imatinib kombinuje sa hemioterapijskim režimima visokih doza uočava se povećanje broja ozbiljnih hepatičnih reakcija. U slučajevima kada se imatinib kombinuje sa hemioterapijskim režimima, za koje je poznato da su povezani sa disfunkcijom jetre, funkciju jetre treba pažljivo pratiti (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Retencija tečnosti

Pojave teške retencije tečnosti (pleuralna efuzija, edem, plućni edem, ascit, površinski edem) zabeležene su u približno 2,5% novodijagnostikovanih pacijenata sa CML koji uzimaju lek Imarem. Iz tog razloga se posebno preporučuje da se tim pacijentima redovno prati telesna masa. Neočekivan i brz dobitak na težini treba pažljivo istražiti i po potrebi treba preduzeti odgovarajuće suportivne i terapijske mere. Tokom kliničkih ispitivanja je došlo do povećane učestalosti ovih događaja kod starijih pacijenata, kao i kod onih pacijenata sa prethodnom istorijom srčane bolesti. Iz tog razloga treba pokazati poseban oprez u primeni ovog leka kod pacijenata sa srčanom disfunkcijom.

Pacijenti sa srčanom bolešću

Pacijente sa srčanom bolešću ili sa faktorima rizika za pojavu srčane insuficijencije ili sa insuficijencijom bubrega u anamnezi treba pažljivo pratiti, a bilo kog pacijenta sa znakovima ili simptomima konzistentnim sa srčanom ili bubrežnom insuficijencijom treba procenjivati i lečiti.

Kod pacijenata sa hipereozinofilnim sindromom (HES) gde je zahvaćeno i srce (okultna infiltracija HES ćelija u miokardu), izolovani slučajevi kardiogenog šoka/disfunkcije leve srčane komore su bili udruženi sa degranulacijom HES ćelija nakon uvođenja leka imatinib u terapiju. Zabeleženo je da je ovo stanje bilo reverzibilno davanjem sistemskih steroida, cirkulacijskih suportivnih mera uz privremen prekid terapije lekom imatinib. Povremeno je dolazilo do pojave srčanih neželjenih dejstava prilikom davanja leka imatinib i zbog toga je neophodno imati na umu obavljanje pažljive procene odnosa korist/rizik terapije lekom imatinib u populaciji oboleloj od bolesti HES/CEL pre započinjanja terapije.

Mijelodisplazijske/mijeloproliferacijske bolesti sa genskom rekombinacijom PDGFR mogu biti udružene sa visokim koncentracijama eozinofila. Pre nego što se primeni imatinib, treba razmotriti procenu kardiologa, zatim rezultate ehokardiograma i određivanje serumskog troponina kod pacijenata sa bolešću HES/CEL i

kod pacijenata sa MDS/MPD udruženim sa visokim nivoom eozinofila. Ako bilo koji od ovih pokazatelja nije u granicama normale, prilikom započinjanja terapije treba uzeti u obzir kardiološku kontrolu i profilaksu primenom sistemskih steroida (1-2 mg/kg) tokom jedne do dve nedelje, istovremeno uz imatinib.

Gastrointestinalna krvarenja

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 prekid terapije lekom Imarem.

Sindrom lize tumora

Zbog mogućeg nastanka sindroma lize tumora (TLS, engl. *tumour lysis syndrome*), preporučuje se terapija klinički značajne dehidracije i visokih nivoa mokraćne kiseline pre započinjanja terapije lekom Imarem (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 došlo je do akutne insuficijencije jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda.

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

Fototoksičnost

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

Trombotička mikroangiopatija

BCR-ABL inhibitori tirozin kinaze (TKI) povezani su sa trombotičkom mikroangiopatijom (TMA), uključujući pojedinačne izveštaje za imatinib (videti odeljak 4.8). Ako se jave laboratorijski ili klinički nalazi povezani sa TMA kod pacijenta koji prima Imarem, lečenje treba prekinuti i treba napraviti detaljnu procenu TMA, uključujući aktivnost ADAMTS13 i određivanje antitela ADAMTS13. U slučaju povišenog antitela anti-ADAMTS13 zajedno sa niskom ADAMTS13 aktivnosti, lečenje lekom Imarem ne bi trebalo nastaviti.

Laboratorijski testovi

Tokom terapije lekom Imarem, neophodno je redovno kontrolisati kompletnu krvnu sliku pacijenta. Terapija lekom Imarem kod pacijenata sa CML povezivana je sa neutropenijom ili trombocitopenijom. Međutim, pojava ovih citopenija je verovatno povezana sa stadijumom bolesti koji se leči i one su učestalije kod pacijenata sa fazom akceleracije CML ili blastnom krizom, u poređenju sa pacijentima u hroničnoj fazi CML. Terapija lekom Imarem se može prekinuti ili se doza može redukovati, kao što je preporučeno, odnosno navedeno u odeljku 4.2.

Kod pacijenata koji uzimaju Imarem, neophodno je redovno pratiti stanje funkcije jetre (transaminaze, bilirubin, alkalnu fosfatazu).

Kod pacijenata sa poremećenom funkcijom bubrega, izgleda da je izloženost imatinibu u plazmi viša nego kod pacijenata koji imaju normalnu bubrežnu funkciju, i to verovatno zbog povišenog nivoa alfa- kiselog glikoproteina u plazmi (AGP), proteina koji vezuje imatinib, kod ovih pacijenata. Pacijenti sa oštećenjem bubrežne funkcije treba da uzimaju minimalnu početnu dozu. Pacijente sa teškim bubrežnim oštećenjima treba veoma oprezno lečiti. Doza se može redukovati, ukoliko se ne podnosi dobro (videti odeljke 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

Prijavljeni su slučajevi usporenog rasta koji se javljaju kod dece i predadolescenata koji su uzimali lek imatinib. U opservacionoj studiji kod CML pedijatrijske populacije, kod dve male podgrupe dece, nezavisno od pubertalnog statusa i pola, zabeležen je statistički značajan pad (ali neizvesnog kliničkog značaja) medijane skora standardne devijacije za visinu, nakon 12 i 24 meseca od lečenja imatinibom. Iz tog razloga se preporučuje pažljivo praćenje rasta dece koja su na terapiji imatinibom (videti odeljak 4.8).

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Aktivne supstance koje mogu povećati koncentraciju imatiniba u plazmi

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

Aktivne supstance koje mogu smanjiti koncentraciju imatiniba u plazmi

Supstance koje su induktori aktivnosti CYP3A4 mogu da povećaju metabolizam i smanje koncentracije imatiniba u plazmi. Istovremena primena lekova koji indukuju CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbiton, fosfenitoin, primidon ili *Hypericum perforatum*, poznat pod nazivom *St. John's Worth* ili kantarion) mogu značajno da smanje izloženost leku Imarem, potencijalno povećavajući rizik od terapijskog neuspeha. Prethodna terapija višestrukim dozama rifampicina od 600 mg praćena pojedinačnom dozom od 400 mg leka Imarem dovela je do sniženja 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, engl. *enzyme-inducing anti-epileptic drugs*) kao što su karbamazepin, okskarbamazepin i fenitoin. PIK imatiniba u plazmi se smanjio za 73% u poređenju sa rezultatima kod onih pacijenata koji nisu bili na EIAEDs terapiji. Treba izbegavati istovremenu primenu rifampicina ili drugih snažnih induktora CYP3A4 i imatiniba.

Aktivne supstance čiju koncentraciju u plazmi može da menja lek Imarem

Imatinib povećava srednju C_{max} i PIK simvastatina (supstrata CYP3A4) 2 puta, odnosno 3,5 puta, ukazujući na inhibiciju CYP3A4 imatinibom. Iz tog razloga se preporučuje oprez prilikom davanja leka Imarem sa supstratima CYP3A4 koji imaju usku terapijsku širinu (npr. ciklosporin, pimoziđ, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaksel i hinidin). Imarem može da poveća koncentracije drugih lekova u plazmi koji se metabolišu preko CYP3A4 (npr. triazolobenzodiazepini, dihidropiridinski blokatori kalcijumovih kanala, nekih inhibitora HMG-CoA reduktaze, tj. statina itd).

Zbog poznatog povećanog rizika od krvarenja kada se varfarin primenjuje zajedno sa imatinibom (npr. hemoragije), pacijenti kojima su potrebni antikoagulansi treba da primaju standardni ili niskomolekularni 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 koji je dat dva put 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 neophodno podešavanje doza kada se imatinib daje istovremeno sa supstratima CYP2D6, međutim, treba biti oprezan kod supstrata CYP2D6 sa uskom terapijskom širinom, kao što je metoprolol. Pacijente na terapiji metoprololom treba klinički pratiti.

In vitro, imatinib inhibira O-glukuronidaciju paracetamola sa Ki vrednošću od 58,5 mikromola/L. Ova inhibicija nije zabeležena *in vivo* posle primene 400 mg leka koji sadrži imatinib i 1000 mg paracetamola. Više doze imatiniba i paracetamola nisu ispitivane.

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

Ako se pacijentima koji primaju levotiroksin i koji su imali tiroidektomiju istovremeno daje Imarem, izloženost levotiroksinu u plazmi može biti smanjena (videti odeljak 4.4). Iz tog razloga 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 režima hemioterapije nisu dobro utvrđene.

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

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene u reproduktivnom periodu

Ženama u reproduktivnom periodu mora se savetovati da primenjuju efektivnu kontracepciju tokom lečenja.

Trudnoća

Postoje ograničeni podaci o primeni imatiniba kod trudnica. Postoje izveštaji u okviru postmarketinškog praćenja o spontanim pobačajima i kongenitalnim anomalijama kod žena koje su koristile imatinib. Ispitivanja na životinjama su, međutim, pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3), a potencijalni rizik za fetus nije poznat. Lek Imarem se ne sme primenjivati tokom trudnoće osim ako njegova primena nije zaista neophodna. Ukoliko se primenjuje tokom trudnoće, pacijentkinja mora biti obaveštena o potencijalnom riziku za fetus.

Dojenje

Postoje ograničeni podaci o tome da li se imatinib izlučuje u humano mleko. U studijama izvedenim na dvema dojiljama ustanovljeno je da se i imatinib i njegovi aktivni metaboliti mogu naći u humanom mleku. Odnos koncentracije leka u mleku i plazmi ispitivan kod jedne pacijentkinje je bio 0,5 za imatinib i 0,9 za metabolit, što ukazuje na veću distribuciju metabolita u mleko. Uzimajući u obzir kombinovanu koncentraciju imatiniba i metabolita, kao i maksimalni dnevni unos mleka odojčadi, očekuje se niska ukupna izloženost (~ 10% terapijske doze). Ipak, s obzirom da efekti izloženosti niskim dozama imatiniba kod odojčadi nisu poznati, žene koje su na terapiji imatinibom ne treba da doje.

Plodnost

U prekliničkim studijama, fertilitet mužjaka i ženki pacova nije bio ugrožen (videti odeljak 5.3). Nisu sprovedena ispitivanja na pacijentima koji primaju imatinib i njegovom uticaju na plodnost i gametogenezu. Pacijenti koji su zabrinuti u vezi sa uticajem leka Imarem na fertilitet, treba da se konsultuju sa svojim lekarom.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

4.8. Neželjena dejstva

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

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

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

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

Različite neželjene reakcije poput pleuralne efuzije, ascita, plućnog edema i naglog porasta težine sa ili bez površinskog edema, mogu se zajednički označiti kao "retencija". Ove reakcije se mogu obično kontrolisati privremenim ukidanjem terapije imatinibom, diureticima i primenom drugih, odgovarajućih, suportivnih mera. 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 bubrezne insuficijencije. Nije bilo posebnih nalaza bezbednosti u kliničkim ispitivanjima u pedijatrijskoj populaciji.

Neželjene reakcije

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

Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva predstavljena su po redosledu učestalosti - prvo najčešća.

Neželjene reakcije i njihova učestalost su prikazani u **Tabeli 1**.

Tabela 1. Sažeti tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Infekcije i infestacije	
<i>Povremeno:</i>	herpes zoster, herpes simpleks, nazofaringitis, pneumonija ¹ , sinuzitis, celulitis, infekcija gornjeg respiratornog trakta, influenza, infekcija urinarnog trakta, gastroenteritis, sepsa
<i>Retko:</i>	gljivična infekcija
<i>Nepoznato:</i>	reaktivacija hepatitisa B*
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	
<i>Retko:</i>	sindrom lize tumora
<i>Nepoznato:</i>	krvarenje tumora/nekroza tumora*
Poremećaji imunskog sistema	
<i>Nepoznato:</i>	anafilaktički šok*

Poremećaji krvi i limfnog sistema	
<i>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
Poremećaji metabolizma i ishrane	
<i>Često:</i>	anoreksija
<i>Povremeno:</i>	hipokalijemija, povećan apetit, hipofosfatemija, smanjen apetit, dehidracija, giht, hiperurikemija, hiperkalcijemija, hiperglikemija, hiponatrijemija
<i>Retko:</i>	hiperkalijemija, hipomagnezijemija
Psihijatrijski poremećaji	
<i>Često:</i>	insomnija
<i>Povremeno:</i>	depresija, smanjen libido, anksioznost
<i>Retko:</i>	stanje konfuzije
Poremećaji nervnog sistema	
<i>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>Nepoznato:</i>	cerebralni edem*
Poremećaji oka	
<i>Često:</i>	edem kapaka, povećana lakrimacija, konjunktivna hemoragija, konjunktivitis, suvo oko, zamućen vid
<i>Povremeno:</i>	iritacija oka, bol u oku, orbitni edem, krvavljenje sklere, retinska hemoragija, blefaritis, makularni edem
<i>Retko:</i>	katarakta, glaukom, edem papile
<i>Nepoznato:</i>	krvarenje u staklastom telu*
Poremećaji uha i labirinta	
<i>Povremeno:</i>	vrtočlavica, 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 pektoris, perikardna efuzija
<i>Nepoznato:</i>	perikarditis*, srčana tamponada*
Vaskularni poremećaji⁴	
<i>Često:</i>	crvenilo, hemoragija
<i>Povremeno:</i>	hipertenzija, hematoma, subduralni hematoma, periferna hladnoća, hipotenzija, <i>Raynaud-</i> ov fenomen
<i>Nepoznato:</i>	tromboza/embolija*
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	
<i>Često:</i>	dispneja, epistaksa, kašalj
<i>Povremeno:</i>	pleuralna efuzija ⁵ , faringolarinksni bol, faringitis
<i>Retko:</i>	pleuritični bol, plućna fibroza, plućna hipertenzija, plućna hemoragija
<i>Nepoznato:</i>	akutna respiratorna insuficijencija ¹¹ *, intersticijska bolest pluća*
Gastrointestinalni poremećaji	
<i>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, ascit, gastrični ulkus, hematemeza, heilitis, disfagija, pankreatitis
<i>Retko:</i>	kolitis, ileus, inflamatorna bolest creva
<i>Nepoznato:</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>	periorbitni edem, dermatitis/ekcem/osip
<i>Često:</i>	svrab, otok lica, suva koža, eritem, alopecija, noćno znojenje, 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 dermatoza (<i>Sweet</i> -ov sindrom), obezbojenje noktiju, angioneurotski edem, vezikulni osip, <i>eritema multiforme</i> , leukocitoklastni vaskulitis, <i>Stevens-Johnson</i> -ov sindrom, akutni generalizovani pustulozni egzantem (AGEP)
<i>Nepoznato:</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-skeletni bol uključujući mialgiju ⁹ , artralgiju, bol u kostima ¹⁰
<i>Često:</i>	otok zglobova
<i>Povremeno:</i>	ukočenost zglobova i mišića
<i>Retko:</i>	mišićna slabost, artritis, rabdomioliza/miopatija
<i>Nepoznato:</i>	avaskularna nekroza/nekroza kuka*, zastoj u rastu kod dece*
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	
<i>Povremeno:</i>	bubrežni bol, hematurija, akutna bubrežna insuficijencija, povećana učestalost mokrenja
<i>Nepoznato:</i>	hronična bubrežna insuficijencija
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	
<i>Povremeno:</i>	ginekomastija, erektilna disfunkcija, menoragija, neuredna menstruacija, seksualna disfunkcija, bol u bradavicama, uvećanje dojki, edem skrotuma
<i>Retko:</i>	hemoragija žutog tela/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 vrednosti 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 zabeleženi su uglavnom u postmarketinškom iskustvu sa imatinibom. To uključuje spontane prijave slučajeva kao i teška neželjena dejstva iz tekućih ispitivanja, programa proširenog pristupa, kliničkih farmakoloških studija i istraživačkih studija sa neodobrenim indikacijama. Pošto su ove reakcije prijavljene od strane populacije nepoznate veličine, nije uvek moguće pouzdano proceniti njihovu učestalost ili utvrditi uzročnu povezanost sa izloženošću imatinibu.

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

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

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

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

⁵ Pleuralna efuzija bila je češća kod pacijenata sa GIST-om 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-om.

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

⁹ Mišićno-skeletni bol tokom terapije imatinibom ili nakon prestanka terapije, zapažen je u postmarketinškom periodu.

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

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

Poremećaji u laboratorijskim testovima

Hematologija

Kod CML, citopenija, a posebno neutropenija i trombocitopenija, bile su stalno prisutan nalaz u svim ispitivanjima, sa nagoveštajem veće učestalosti pri višim dozama ≥ 750 mg (faza I studije). Međutim, pojava citopenija takođe jasno zavisi od stadijuma bolesti, a učestalost neutropenija gradusa 3 ili 4 ($ANC < 1,0 \times 10^9/L$) i trombocitopenija (broj pločica $< 50 \times 10^9/L$) bila je između 4 i 6 puta viša u blastnoj krizi i ubrzanj fazi (59-64% i 44-63% za neutropeniju i trombocitopeniju, respektivno) u poređenju sa novodijagnostikovanim pacijentima u hroničnoj fazi CML (16,7% neutropenija i 8,9% trombocitopenija). Kod novodijagnostikovane CML u hroničnoj fazi neutropenija gradusa 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/L$) i trombocitopenija (broj pločica $< 10 \times 10^9/L$) zapažene su kod 3,6% i $< 1\%$ pacijenata. Medijana trajanje 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 imatinibom, 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 koja je uključila pacijente sa neresektabilnim i/ili metastatskim GIST-om, anemija gradusa 3 i 4 prijavljena je kod 5,4% i 0,7% pacijenata i moguća je povezanost sa gastrointestinalnim ili intratumorskim krvavljenjima, bar kod nekoliko pacijenata. Neutropenija gradusa 3 i 4 viđena je kod 7,5% odnosno 2,7% pacijenata, a trombocitopenija gradusa 3 kod 0,7% pacijenata. Ni kod jednog pacijenta nije se razvila trombocitopenija gradusa 4. Smanjenje broja leukocita (WBC, engl. *white blood cells*) i neutrofila javljalo se uglavnom tokom prvih šest nedelja terapije, nakon čega su se vrednosti relativno stabilizovale.

Biohemijske analize

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), zapažene su povećane vrednosti ALT (alanin aminotransferaze) gradusa 3 ili 4 kod 6,8% pacijenata, a povišene AST (aspartat aminotransferaze) gradusa 3 ili 4 kod 4,8% pacijenata. 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 reaktivacija hepatitisa B povezana sa inhibitorima BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim slučajevima došlo je do akutne insuficijencije jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili fatalnog ishoda (videti odeljak 4.4).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

4.9. Predoziranje

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

Populacija odraslih

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

1800 do 3200 mg (najviše 3200 mg dnevno tokom 6 dana): slabost, mialgija, povećana kreatinin fosfokinaza, 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, povišenu vrednost transaminaza.

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

Pedijatrijska populacija

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

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

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: inhibitori protein-tirozin kinaze

ATC šifra: L01XE01

Mehanizam dejstva

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

Farmakodinamski efekti

Imatinib je inhibitor protein-tirozin kinaze koji snažno inhibira Bcr-Abl tirozin kinazu u *in vitro*, ćelijskim i *in vivo* uslovima. Ovo jedinjenje selektivno inhibira 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 kao pojedinačni lek pokazuje antitumorsku aktivnost na životinjskim modelima korišćenjem Bcr-Abl pozitivnih tumorskih ćelija.

Imatinib je takođe i inhibitor receptorskih tirozin kinaza za trombocitni faktor rasta (PDGF), PDGF-R i faktor matičnih ćelija (SCF), c-Kit, a inhibira PDGF- i SCF-posredovane ćelijske događaje. *In vitro*, imatinib inhibira proliferaciju i indukuje apoptozu u ćelijama gastrointestinalnog stromalnog tumora (GIST), koje ispoljavaju aktivirajuću *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 inhibira signalizaciju i proliferaciju ćelija izazvanu nepravilno regulisanom aktivnošću PDGFR i Abl kinaze.

Kliničke studije kod pacijenata sa hroničnom mijeloidnom leukemijom (CML)

Efikasnost leka imatinib 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 kod pacijenata sa Filadelfija hromozom pozitivnom (Ph+) CML u odmakloj, blastnoj ili ubrzanoj fazi bolesti, drugim Ph+ leukemijama ili kod pacijenata sa CML u hroničnoj fazi ali sa prethodno neuspešnom terapijom interferonom-alfa (IFN). Jedna velika, otvorena, multicentrična, međunarodna randomizovana studija faze III sprovedena je kod pacijenata sa novodijagnostikovanom Ph+ CML. Dodatno, deca su lečena u dve studije faze I i jednoj studiji faze II.

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

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

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

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

(Najbolje stope odgovora)	Imatinib n=553	IFN+Ara-C n=553
Hematološki odgovor		
Stepen CHR n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[95% CI]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]

Citogenetski odgovor		
Glavni odgovor n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% CI]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
Kompletan CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Parcijalni CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekularni odgovor**		
Veliki odgovor nakon 12 meseci (%)	153/305=50.2%	8/83=9.6%
Veliki odgovor nakon 24 meseca (%)	73/104=70.2%	3/12=25%
Veliki odgovor nakon 84 meseca (%)	102/116=87.9%	3/4=75%
*p<0.001, Fischer-ov egzaktni test		
**procenti molekularnog odgovora bazirani na dostupnim uzorcima		
Kriterijumi hematološkog odgovora (svi odgovori treba da budu potvrđeni nakon ≥ 4 nedelje): WBC < 10 x 10 ⁹ /L, trombociti < 450 x 10 ⁹ /L, mijelociti+metamijelociti < 5% u krvi, nema blastocita i promijelocita u krvi, bazofili < 20%, nema ekstramedularne aktivnosti.		
Kriterijumi citogenetskog odgovora: kompletan (0% Ph+ metafaze), parcijalan (1-35%), minoran (36-65%) ili minimalan (66-95%). Glavni odgovor (0-35%) kombinuje i kompletan i parcijalan odgovor.		
Kriterijumi glavnog molekularnog odgovora: u perifernoj krvi redukcija od ≥ 3 logaritma u količini Bcr-Abl kopija (kvantitativno određivanje reverzne transkriptaze u stvarnom vremenu PCR metodom) u odnosu na standardizovane početne vrednosti.		

Stope kompletnog hematološkog odgovora, glavnog citogenetskog odgovora i kompletnog citogenetskog odgovora na terapiju prve linije procenjuju se korišćenjem *Kaplan-Meier* pristupa, za koji su oni koji nisu odgovorili na terapiju bili isključeni nakon datuma poslednjeg pregleda. 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, engl. *complete cytogenetic response*) od 69,5% do 87,2%.

Tokom sedmogodišnjeg praćenja, bilo je 93 (16,8%) događaja koji su ukazivali na progresiju bolesti u grupi na imatinibu: 37 (6,7%) je 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.

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

Ukupno 71 (12,8%) pacijenata je umrlo u grupi koja je primala imatinib i 85 (15,4%) u grupi na terapiji IFN+Ara-C. Nakon 84 meseca ispitivano ukupno preživljavanje bilo je 86,4% (83, 90) u randomizovanoj grupi koja je primala imatinib u odnosu na 83,3% (80, 87) u grupi 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 imatinibom na preživljavanje u hroničnoj fazi novodijagnostikovane CML je dalje ispitivan u retrospektivnoj analizi gore navedenih podataka za imatinib uz primarne podatke iz faze III druge studije u kojoj je primenjivan IFN+Ara-C (n=325) u identičnom režimu. U ovoj retrospektivnoj analizi, dokazana je superiornost imatiniba u odnosu na IFN+Ara-C u ukupnom preživljavanju (p<0,001); tokom 42 meseca umrlo je 47 (8,5%) pacijenata iz grupe koja je primala imatinib i 63 (19,4%) pacijenta iz IFN+Ara-C grupe.

Stepen citogenetskog odgovora i molekularnog odgovora imao je jasan efekat na dugoročni ishod kod pacijenata koji su primali imatinib. Dok je procenjenih 96% (93%) pacijenata sa CCyR (PCyR) nakon 12 meseci bilo bez progresije u ubranu fazu/blastnu krizu nakon 84 meseca, samo 81% pacijenata bez MCyR nakon 12 meseci je bilo bez progresije u uznapredovalu CML nakon 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 sa 600 mg dnevno na 800 mg dnevno. Nakon 42 meseca praćenja, 11 pacijenata doživelo je potvrđen gubitak (unutar 4 nedelje) svog citogenetskog odgovora. Od ovih 11 pacijenata, kod 4 pacijenta doza je povećana na 800 mg/dan, od toga je kod 2 ponovo uspostavljen citogenetski odgovor (jedan parcijalan i jedan kompletan, a drugi od ova dva je postigao i molekularni odgovor). Od preostalih 7 pacijenata kojima nije povećavana doza, samo jedan je ponovo uspostavio kompletan citogenetski odgovor. Procenat pojedinih neželjenih reakcija bio je veći kod 40 pacijenata kod kojih je doza povećana na 800 mg dnevno u poređenju sa populacijom pacijenata pre povećanja doze (n=551). Češće neželjene reakcije su bile gastrointestinalne hemoragije, konjunktivitis i povišene vrednosti 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, medijana trajanja lečenja iznosila je 14 meseci u dozama $\geq 25 \times 10^6$ IU/nedelji i svi su bili u kasnoj hroničnoj fazi, sa medijanom vremena od postavljanja dijagnoze od 32 meseca. Primarna varijabla efikasnosti u studiji bila je stopa velikog citogenetskog odgovora (kompletni plus parcijalni odgovor, 0 do 35% Ph+ metafaza u koštanoj srži).

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

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

Primarna varijabla efikasnosti je bila stopa hematološkog odgovora, opisana ili kao kompletan hematološki odgovor, bez dokaza o leukemiji (tj. klirens blastocita iz koštane srži i krvi, ali bez potpunog oporavka periferne krvi kao što je slučaj kod kompletnog odgovora) ili 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, trenutna procena za medijanu vremena preživljavanja bez progresije bolesti i ukupnog preživljavanja bila je 22,9 odnosno 42,5 meseci.

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

Primarna varijabla efikasnosti je bila stopa hematološkog odgovora, zabeležena kao kompletan hematološki odgovor, bez dokaza o leukemiji, ili kao povratak u hroničnu fazu CML korišćenjem istih kriterijuma kao za studiju u ubranoj fazi. U ovoj studiji, 31% pacijenata postiglo je hematološki odgovor (36% od prethodno nelečenih pacijenata, a 22% od prethodno lečenih). Stopa odgovora bila je takođe veća kod pacijenata lečenih dozom od 600 mg (33%) u poređenju sa pacijentima lečenim dozom od 400 mg (16%, p=0,0220). Trenutna procena medijane vremena preživljavanja prethodno nelečenih i lečenih pacijenata bila je 7,7 odnosno 4,7 meseci.

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

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

	Studija 0110 37-mesečni podaci Hronična faza, neuspeh IFN (n=532)	Studija 0109 40,5-mesečni podaci Ubrzana faza (n=235)	Studija 0102 38-mesečni podaci Mijeloidna blastna kriza (n=260)
% pacijenata (CI _{95%})			
Hematološki odgovor ¹	95% (92,3-96,3)	71% (65,3-77,2)	31% (25,2-36,8)
Kompletan hematološki odgovor (CHR)	95%	42%	8%
Nema dokaza leukemije (NEL)	Nije primenljivo	12%	5%
Povratak na hroničnu fazu (RTC)	Nije primenljivo	17%	18%
Glavni citogenetski odgovor ²	65% (61,2-69,5)	28% (22,0-33,9)	15% (11,2-20,4)
Kompletan (Potvrđen ³) [95% CI]	53% (43%) [38,6-47,2]	20% (16%) [11,3-21,0]	7% (2%) [0,6-4,4]
Delimičan	12%	7%	8%
<p>¹Kriterijumi hematološkog odgovora (svi odgovori treba da budu potvrđeni posle ≥ 4 nedelje): CHR: studija 0110 [WBC < 10 x 10⁹/L, trombociti < 450 x 10⁹/L, mijelocit + metamijelocit <5% u krvi, bez blastocita i promijelocita u krvi, bazofili < 20%, bez ekstramedularne aktivnosti] i u studijama 0102 i 0109 [ANC ≥ 1,5 x 10⁹/L, trombociti ≥ 100 x 10⁹/L, nema blastocita u krvi, BM blastocit < 5%, a bez ekstramedulne bolesti].</p> <p>NEL (engl. <i>no evidence of leukaemia</i>): isti kriterijumi kao za CHR ali ANC ≥ 1 x 10⁹/L, a trombociti ≥ 20 x 10⁹/L (samo 0102 i 0109)</p> <p>RTC (engl. <i>return to chronic phase</i>) < 15% blastocita BM i PB, < 30% blastocita + promijelocita u BM i PB, < 20% bazofila u PB, bez ekstramedularne bolesti osim slezine i jetre (samo za 0102 i 0109).</p> <p>BM (engl. <i>bone marrow</i>) = koštana srž, PB (engl. <i>peripheral blood</i>) = periferna krv</p>			
<p>² Kriterijumi citogenetskog odgovora: Glavni odgovor obuhvata i kompletan i parcijalan odgovor: kompletan (0% Ph+ metafaze), parcijalan (1-35%).</p> <p>³ Kompletan citogenetski odgovor potvrđen drugom citogenetskom evaluacijom koštane srži obavljenom bar jedan mesec nakon početnog ispitivanja koštane srži.</p>			

Pedijatrijski pacijenti: ukupno 26 pedijatrijskih pacijenata uzrasta < 18 godina sa ili hroničnom fazom CML (n=11) ili CML u blastnoj krizi ili Ph+ akutnom leukemijom (n=15) uključeno je u fazu I studije sa povećanjem doza. To je bila populacija prethodno obimno lečenih pacijenata, pošto je 46% prethodno imalo BMT (engl. *bone marrow transplant* = transplantacija koštane srži), 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, jedne grupe pacijenata. Pacijenti su lečeni imatinibom 340 mg/m²/dan, bez prekidanja u odsustvu toksičnosti koja bi ograničavala dozu. Terapija imatinibom je dovela do brzog odgovora kod pedijatrijskih pacijenata sa novodijagnostikovanom CML, sa kompletnim hematološkim odgovorom (CHR) od 78% nakon 8 nedelja terapije. Visoka stepen CHR je praćen razvojem kompletnog citogenetskog odgovora (CCyR) od 65% što je komparabilno sa rezultatima dobijenim kod odraslih pacijenata. Dodatno, parcijalan citogenetski odgovor (PCyR) je uočen kod 16% pacijenata, a veliki 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 izuzela od obaveze podnošenja rezultata ispitivanja sa lekom imatinib u svim podgrupama pedijatrijskih pacijenata sa Filadelfija hromozom (bcr-abl translokacija) pozitivnom hroničnom mijeloidnom leukemijom (videti odeljak 4.2, za informacije o upotrebi u pedijatrijskoj populaciji).

Kliničke studije kod Ph+ALL

Novodijagnostikovana Ph+ALL: u kontrolisanom ispitivanju (ADE10) primene imatiniba u odnosu na indukciju hemioterapije kod 55 novodijagnostikovanih pacijenata, starosti 55 godina i više, imatinib primenjen kao pojedinačni lek indukovao je značajno veću stopu 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, rezultat je bio da je 9 pacijenata (81,8%) od 11 postiglo kompletan hematološki odgovor. Ovaj klinički efekat bio je udružen sa većom redukcijom bcr-abl transkripta kod pacijenata lečenih imatinibom, nego kod grupe na hemioterapiji posle 2 nedelje terapije ($p=0,02$). Svi pacijenti su primili imatinib i konsolidacionu 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 ili ukupnom preživljavanju, mada su pacijenti sa kompletnim molekularnim odgovorom i minimalnom rezidualnom bolešću imali bolji ishod u smislu trajanja remisije ($p=0,01$) i preživljavanja bez bolesti ($p=0,02$).

Rezultati uočeni kod populacije od 211 novodijagnostikovanih pacijenata sa Ph+ALL u 4 nekontrolisane kliničke studije (AAU02, ADE04, AJP01 i AUS01) su konzistentni sa prethodno opisanim rezultatima. Imatinib u kombinaciji sa indukcijom hemioterapije (videti Tabelu 4) doveo je do stope kompletnog hematološkog odgovora od 93% (147 od 158 procenjivih pacijenata) i stope velikog citogenetskog odgovora sa udelom od 90% (19 od 21 procenjivih pacijenata). Kompletan molekulski odgovor bio je sa udelom 48% (49 od 102 procenjiva pacijenata). Preživljavanje bez bolesti (engl. *disease-free survival*, DFS) i ukupno preživljavanje (engl. *overall survival*, OS) konstantno su prelazili 1 godinu i bili superiorniji u odnosu na istorijsku kontrolu (DFS $p<0,001$; OS $p<0,0001$) u dve studije (AJP01 i AUS01).

Tabela 4. Režim hemioterapije primenjen u kombinaciji sa imatinibom

Studija ADE10	
Prethodna faza	DEX 10 mg/m ² oralno, dani 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dani 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekalno, dan 1
Indukcija remisije	DEX 10 mg/m ² oralno, dani 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dani 7, 14; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 h), dani 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m ² i.v. (1 h) dan 1; Ara-C 60 mg/m ² i.v., dani 22-25, 29-32
Terapija konsolidacije I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 h), dani 1, 15; 6-MP 25 mg/m ² oralno, dani 1-20
Terapija konsolidacije II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dani 1-5; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 h), dani 1-5
Studija AAU02	
Indukcijska terapija (<i>de novo</i> Ph+ALL)	daunorubicin 30 mg/m ² i.v., dani 1-3, 15-16; VCR 2 mg ukupna doza i.v., dani 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m ² i.v., dani 1, 8; prednizon 60 mg/m ² oralno, dani 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m ² oralno, dani 1-28; MTX 15 mg intratekalno, dani 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekalno, dani 1, 8, 15, 22; metilprednizolon 40 mg intratekalno, dani 1, 8, 15, 22
Konsolidacija (<i>de novo</i> Ph+ALL)	Ara-C 1000 mg/m ² /12 h i.v. (3 h), 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
Studija ADE04	

Prethodna faza	DEX 10 mg/m ² oralno, dani 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dani 3-5; MTX 15 mg intratekalno, dan 1
Indukcijska terapija I	DEX 10 mg/m ² oralno, dani 1-5; VCR 2 mg i.v., dani 6, 13, 20; daunorubicin 45 mg/m ² i.v., dani 6-7, 13-14
Indukcijska terapija II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), dani 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dani 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² oralno, dani 26-46
Terapija konsolidacije	DEX 10 mg/m ² oralno, dani 1-5; vindezin 3 mg/m ² i.v., dan 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h), dan 1; etopozid 250 mg/m ² i.v. (1 h) dani 4-5; Ara-C 2 x 2 g/m ² i.v. (3 h, q 12 sati), dan 5
Studija AJP01	
Indukcijska terapija	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h), dan 1; daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 h), dani 1-3; vinkristin 1,3 mg/m ² i.v., dani 1, 8, 15, 21; prednizolon 60 mg/m ² /dan oralno
Konsolidaciona terapija	Naizmenična hemioterapijska kura: visoka doza hemioterapije pomoću MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), dan 1 i Ara-C 2 g/m ² i.v. (svakih 12 h), dani 2-3, tokom 4 ciklusa.
Održavanje	VCR 1,3 g/m ² i.v., dan 1; prednizolon 60 mg/m ² oralno, dani 1-5
Studija AUS01	
Indukcijsko-konsolidacijska terapija	Hiper-CVAD režim: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, svakih 12 h), dani 1-3; vinkristin 2 mg i.v., dani 4, 11; doksorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 h), dan 4; DEX 40 mg/dan 1-4. i 11-14. dana, alternira se sa MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), dan 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, svakih 12 h), dani 2-3 (ukupno 8 kura)
Održavanje	VCR 2 mg i.v. mesečno tokom 13 meseci; prednizolon 200 mg oralno, 5 dana mesečno tokom 13 meseci
Svi terapijski režimi uključuju davanje steroida za CNS profilaksu.	
Ara-C: citozin arabinozid; CP: ciklofosfamid; DEX: deksametazon; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: tenipozid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenski	

Pedijatrijski pacijenti: u studiji I2301, ukupno 93 dece, adolescenata i mladih odraslih pacijenata (uzrasta od 1 do 22 godine) sa Ph+ALL bilo je uključeno u jedno otvoreno, multicentrično, sekvencijalno, kohortno, nerandomizovano ispitivanje faze III i lečeno imatinibom (primenom doze od 340 mg/m²/dan) zajedno sa intenzivnom hemioterapijom, nakon indukcione terapije. Imatinib je povremeno primenjivan u kohortama 1-5, pri čemu je terapija ranije počinjala i trajala sve duže od jedne do druge kohorte; pri čemu je kohorta 1 primala terapiju najmanjeg intenziteta lekom imatinib, a kohorta 5 terapiju najvećeg intenziteta lekom imatinib (najduža terapija u danima uz kontinuirano dnevno doziranje imatiniba u prvim kurama hemioterapije). Kontinuirana svakodnevna izloženost imatinibu u ranoj fazi lečenja u kombinaciji sa hemioterapijom dovela je kod pacijenata iz kohorte 5 (n=50) do poboljšavanja stope 4-godišnjeg preživljavanja bez događaja (EFS, engl. *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 mikrograma/kg, SC): dani 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): dani 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: dani 2 i 3 Trostruka IT terapija (u skladu sa godinama): dana 1 ARA-C (3 g/m ² /doza q12h x 4, IV): dani 2 i 3 G-CFS (5 mikrograma/kg, SC): dani 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 q12h x 4 doze, IV): dani 3 i 4 PEG-ASP (2500 IJ/m ² , IM): dan 4 G-CSF (5 mikrograma/kg, SC): dani 5-14 ili dok ANC ne bude >1500 nakon najniže izmerene vrednosti (nadir) Trostruka IT terapija (u skladu sa godinama): dani 1 i 15 DEX (6 mg/m ² /dan, PO): dani 1-7 i 15-21
Blok intenzifikacije 1 (9 nedelja)	metotreksat (5 g/m ² tokom 24 h, IV): dani 1 i 15 leukovorin (75 mg/m ² sata 36, IV; 15 mg/m ² IV ili PO q6h x 6 doza) iii: dani 2, 3, 16 i 17 Trostruka IT terapija (u skladu sa godinama): dani 1 i 22 VP-16 (100 mg/m ² /dan, IV): dani 22-26 CPM (300 mg/m ² /dan, IV): dani 22-26 MESNA (150 mg/m ² /dan, IV): dani 22-26 G-CFS (5 mikrograma/kg, SC): dani 27-36 ili dok ANC ne bude >1500 nakon najniže izmerene vrednosti (nadir) ARA-C (3 g/m ² q12h, IV): dani 43, 44 L-ASP (6000 IJ/m ² , IM): dan 44
Reindukcioni blok 2 (3 nedelje)	VCR (1,5 mg/m ² /dan, IV): dani 1, 8 i 15 DAUN (45 mg/m ² /dan bolus, IV): dani 1 i 2 CPM (250 mg/m ² /doza q12h x 4 doze, IV): dani 3 i 4 PEG-ASP (2500 IJ/m ² , IM): dan 4 G-CSF (5 mikrograma/kg, SC): dani 5-14 ili dok ANC ne bude >1500 nakon najniže izmerene vrednosti (nadir) Trostruka IT terapija (u skladu sa godinama): dani 1 i 15 DEX (6 mg/m ² /dan, PO): dani 1-7 i 15-21
Blok intenzifikacije 2 (9 nedelja)	metotreksat (5 g/m ² tokom 24 sata, IV): dani 1 i 15 leukovorin (75 mg/m ² sata 36, IV; 15 mg/m ² IV ili PO q6h x 6 doza) iii: dani 2, 3, 16 i 17 Trostruka IT terapija (u skladu sa godinama): dani 1 i 22 VP-16 (100 mg/m ² /dan, IV): dani 22-26 CPM (300 mg/m ² /dan, IV): dani 22-26 MESNA (150 mg/m ² /dan, IV): dani 22-26 G-CFS (5 mikrograma/kg, SC): dani 27-36 ili dok ANC ne bude >1500 nakon najniže izmerene vrednosti (nadir) ARA-C (3 g/m ² q12h, IV): dani 43, 44 L-ASP (6000 IJ/m ² , IM): dan 44

Održavanje (8-nedeljni ciklusi) Ciklusi 1-4	MTX (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: dani 2 i 3 Trostruka IT terapija (u skladu sa godinama): dani 1 i 29 VCR (1,5 mg/m ² , IV): dani 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dan, PO): dani 1-5 i 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dan, PO): dani 8-28 metotreksat (20 mg/m ² /nedeljno, PO): dani 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , IV): dani 29-33 CPM (300 mg/m ² , IV): dani 29-33 MESNA IV: dani 29-33 G-CFS (5 mikrograma/kg, SC): dani 34-43
Održavanje (8-nedeljni ciklusi) Ciklus 5	Kranijalno zračenje (samo blok br. 5) 12 Gy u 8 frakcija kod svih pacijenata koji imaju CNS1 i CNS2 u trenutku dijagnoze 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 1-56 metotreksat (20 mg/m ² /nedeljno, PO): dani 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = faktor stimulacije kolonija granulocita, VP-16 = etopozid, MTX = metotreksat, IV = intravenski, SC

= supkutano, IT = intratekalno, PO = oralno, IM = intramuskularno, ARA-C = citarabin, CPM = ciklofosamid, VCR = vinkristin, DEX = deksametazon, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E. coli L-ASP = L- asparaginaza, PEG-ASP = PEG asparaginaza, MESNA = 2-merkptoetan sulfonat natrijum, iii = ili dok nivo MTX ne bude < 0,1 mikroM, q6h = svakih 6 sati, Gy = Grej

Studija AIT07 bila je multicentrična, otvorena, randomizovana studija faze II/III koje 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.

Relapsna/refraktorna Ph+ALL: kada je imatinib korišćen kao jedini lek za lečenje pacijenata sa relapsnom/refraktornom Ph+ALL, to je rezultovalo kod 53 od 411 pacijenata procenjivih na odgovor, stopom hematološkog odgovora od 30% (9% od ukupnog) i stopom velikog citogenetskog odgovora sa udelom od 23%. (Napomena: od 411 pacijenata, 353 je lečeno u proširenom programu pristupa bez prikupljanja podataka o primarnom odgovoru.) Medijana vremena do progresije u ukupnoj populaciji od 411 pacijenata sa relapsnom/refraktornom Ph+ALL kretala se od 2,6 do 3,1 mesec, 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 primenom imatiniba kod ove indikacije je veoma ograničeno i zasnovano na stopi hematološkog i citogenetskog odgovora. Nema kontrolisanih ispitivanja koja bi pokazala kliničku korist ili povećano preživljavanje. Jedno otvoreno, multicentrično, kliničko ispitivanje faze II (ispitivanje B2225) obavljeno je ispitivanjem leka imatinib 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 (PHR). U vreme prvobitne analize,

tri od četiri pacijenta sa detektovanim rearanžiranjem PDGFR gena ispoljilo je hematološki odgovor (2 CHR i 1 PHR). Starost ovih pacijenata kretala se od 20 do 72 godine.

Studija L2401 je vođena kao opservacioni registar za prikupljanje podataka o efikasnosti i bezbednosti dugotrajne primene leka koji sadrži imatinib, kod pacijenata sa rearanžmanom PDGFR- β gena, koji pate od mijeloproliferativnih neoplazmi. Ukupno 23 pacijenta uključena u taj registar primala su medijanu dnevne doze leka imatinib od 264 mg (raspon: 100 do 400 mg) sa medijanom trajanja od 7,2 godine (raspon od 0,1 do 12,7 godina). Zbog opservacione prirode ovog registra, podaci o hematološkoj, citogenetskoj i molekularnoj proceni bili su dostupni za 22, 9 odnosno 17 od 23 uključena pacijenta. Kada se pretpostavi da su pacijenti sa nedostajućim podacima oni bez odgovora, onda može da se izvede zaključak da je CHR uočen kod 20/23 (87%) pacijenata, CCyR kod 9/23 (39,1%) pacijenata a MR kod 11/23 (47,8%) pacijenata. Kad se nivo odgovora računa kao da je dobijen od pacijenata sa najmanje jednom validnom procenom, onda su rezultati za CHR, CCyR i MR sledeći: 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) i 11/17 (64,7%), respektivno.

Osim toga, drugih 24 pacijenta sa MDS/MPD je zabeleženo u 13 publikacija. Dvadesetjedan pacijent je lečen sa 400 mg imatiniba dnevno, dok su druga 3 pacijenta primila niže doze. Kod 11 pacijenata kod kojih je detektovano rearanžiranje PDGFR gena, 9 njih je postiglo kompletan hematološki odgovor, a jedan parcijalni 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 rearanžmanom 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 praćenje sada premašuje 4 godine. Jedanaest pacijenata je postiglo brz kompletan hematološki odgovor; deset je imalo potpunu rezoluciju citogenetskih abnormalnosti i smanjenje ili nestanak fuzijskih transkripta, mereno pomoću RT-PCR. Hematološki i citogenetski odgovor održavali su se za medijanu od 49 meseci (raspon 19-60) odnosno 47 meseci (raspon 16-59), respektivno. Ukupno preživljavanje iznosi 65 meseci od dijagnoze (raspon 25-234). Davanje leka imatinib pacijentima bez genetske translokacije obično ne rezultuje bilo kakvim poboljšanjem.

Kontrolisane studije nisu sprovedene na pedijatrijskim pacijentima sa MDS/MPD. U četiri publikacije opisano je pet pacijenata s MDS/MPD povezanim s rearanžmanom PDGFR gena. Starost ovih pacijenata kretala se 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) je sprovedeno kako bi se ispitala primena imatiniba kod različitih populacija pacijenata koji su patili od po život opasnih bolesti povezanih sa Abl, Kit ili PDGFR protein-tirozin kinazama. U ovoj studiji, 14 pacijenata sa HES/CEL lečeno je sa 100 mg do 1000 mg imatiniba dnevno. Drugih 162 pacijenta 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 pacijenta sa 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 trenutku izveštavanja). Kao što je opisano u nedavnoj publikaciji, 21 od ovih 65 pacijenata takođe je postiglo potpunu molekulsku remisiju sa medijanom vremena praćenja od 28 meseci (raspon 13-67 meseci). Starost ovih pacijenata kretala se od 25 do 72 godine. Istraživači su u prikazima slučajeva dodatno opisali poboljšanja u simptomatologiji i poremećajima funkcija drugih organa. Opisana su poboljšanja srčanog, nervnog sistema, kožnog/potkožnog tkiva, respiratornih/torakalnih/medijastinalnih organa, muskulo-skeletnih organa, vezivnog tkiva, vaskularnog i gastrointestinalnog sistema organa.

Nema kontrolisanih ispitivanja kod pedijatrijskih pacijenata sa HES/CEL. U 3 publikacije opisana su tri (3) pacijenta sa HES i CEL povezanim sa rearanžmanom gena za PDGFR. Ovi pacijenti su bili uzrasta od 2 do 16 godina, i imatinib je primenjivan u dozi od 300 mg/m² dnevno ili u dozama u rasponu od 200 do 400 mg

dnevno. Svi pacijenti su postigli kompletan hematološki odgovor, kompletan citogenetski odgovor i/ili kompletan molekularni odgovor.

Klinička ispitivanja kod DFSP

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

Nema kontrolisanih ispitivanja kod pedijatrijskih bolesnika sa DFSP. U 3 objavljena rada prijavljeno je 5 pacijenata sa DFSP i PDGFR rearanzmanom gena. Ovi pacijenti su bili uzrasta od novorođenčadi do 14 godina, a imatinib je primenjivan u dozi od 50 mg dnevno ili u dozama u rasponu od 400 do 520 mg/m² dnevno. Svi pacijenti su postigli delimičan i/ili kompletan odgovor.

5.2. Farmakokinetički podaci

Farmakokinetika imatiniba

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

Resorpcija

Srednja apsolutna bioraspoloživost za imatinib iznosi 98%. Među pacijentima je postojala visoka varijabilnost u vrednostima PIK-a imatiniba u plazmi nakon oralne doze. Kad je lek davan sa obrokom sa visokim sadržajem masti, obim resorpcije imatiniba bio je minimalno redukovano (11% smanjenje vrednosti C_{max} i produženje t_{max} za 1,5 h), sa malim redukovanjem PIK-a (7,4%) u poređenju sa davanjem natašte. Efekat prethodne gastrointestinalne operacije na resorpciju leka nije ispitivan.

Distribucija

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

Biotransformacija

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

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

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

Pokazalo se da je imatinib *in vitro* kompetitivni inhibitor supstrata markera za CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4/5. K_i vrednosti u humanim mikrozomima jetre bile su redom 27, 7,5 i 7,9 mikromol/L. Maksimalne koncentracije imatiniba u plazmi 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 inhibirao metabolizam paklitaksela kao rezultat kompetitivne inhibicije CYP2C8 ($K_i = 34,7$ mikroM). Ova K_i vrednost je daleko viša od očekivanih nivoa imatiniba u plazmi pacijenata, pa se stoga ne očekuje nikakva interakcija nakon istovremenog davanja 5-fluorouracila ili paklitaksela i imatiniba.

Eliminacija

Na osnovu pronalaza 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, potvrđujući da je doziranje jednom dnevno odgovarajuće. Povećanje srednjeg PIK-a sa povećanjem doze bilo je linearno, a doza proporcionalna u rasponu od 25 do 1000 mg imatiniba posle oralnog davanja. Nije bilo promena u kinetici imatiniba nakon ponovljenog doziranja, a akumulacija je bila 1,5-2,5-puta veća pri ravnotežnom stanju (*steady state*) kad se dozira jednom dnevno.

Populaciona farmakokinetika

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

Nema uticaja pola na kinetiku imatiniba.

Farmakokinetika kod dece

Kao i kod odraslih pacijenata, imatinib se brzo resorbuje posle oralnog davanja kod pedijatrijskih pacijenata u studijama faze I i faze II. Doziranje kod dece od 260 i 340 mg/m²/dan postizalo je istu ekspoziciju, respektivno, kao doze od 400 mg i 600 mg kod odraslih pacijenata. Poređenje PIK₍₀₋₂₄₎ na dan 8. i dan 1. pri 340 mg/m²/dan doznom nivou, otkrilo je 1,7-puta veću 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 uzrast, telesna masa i indeks telesne mase, nemaju klinički značaj za izlaganje imatinibu. Ovom analizom je potvrđeno da je izloženost imatinibu 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 onoj kod odraslih pacijenata koji su primali doze imatiniba od 400 mg ili 600 mg jednom dnevno.

Poremećaj funkcije organa

Imatinib i njegovi metaboliti se ne izlučuju preko bubrega u značajnoj meri. 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 međuindividualna varijacija, srednja ekspozicija imatinibu 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 multiplih doza otkrila su blage do umerene hematološke promene kod pacova, pasa i majmuna, praćenih promenama na koštanoj srži kod pacova i pasa.

Jetra je bila ciljni organ kod pacova i pasa. Blago do umereno povećanje nivoa transaminaza i blago sniženje holesterola, triglicerida, ukupnih 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, hepatocelularnom nekrozom, nekrozom i hiperplazijom 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, engl. *blood urea nitrogen*) i kreatinina zapaženo je kod nekoliko životinja. Kod pacova, hiperplazija prelaznog epitela u bubrežnim papilama i u mokraćnoj bešici bila je uočena pri dozama ≥ 6 mg/kg u 13-nedeljnoj studiji, bez promena u serumskim i urinarnim parametrima. Zapažen je povećan broj oportunističkih infekcija kod hroničnog lečenja imatinibom.

U 39-nedeljnoj studiji na majmunima, nije utvrđen NOAEL (engl. *no observed adverse effect level* – doza pri kojoj se ne opservira neželjeni efekat) pri najnižoj dozi od 15 mg/kg, što čini približno jednu trećinu maksimalne humane doze od 800 mg prema telesnoj površini. Terapija je dovela do pogoršanja normalno suprimovane malarijske infekcije kod ovih životinja.

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

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

U oralnoj pre- i postnatalnoj studiji razvoja na pacovima, zapažen je crveni vaginalni sekret u grupi na 45 mg/kg/dan 14. ili 15. dana gestacije. Pri istoj dozi, broj mrtvorodenih mladunaca kao i onih koji su postpartusno uginuli između 0. i 4. dana bio je povećan. Kod F1 potomaka, pri istom nivou doze, srednje telesne mase bile su redukovane od rođenja do žrtvovanja, a broj legla koji je dostigao kriterijum za prepucijsku separaciju bio je malo snižen. F1 fertilitet nije bila pogođena, dok je povećan broj resorpcija i smanjen broj vijabilnih fetusa zapažen pri 45 mg/kg/dan. NOEL (engl. *no observed effect level*) 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 maksimalnoj kliničkoj dozi od 800 mg/dan, prema telesnoj površini. Teratogeni efekti uključivali su eksencefaliju ili encefalokele, odsutnu/smanjenu čeonu i odsutnu parijetalnu kost. Ovi efekti nisu viđeni pri dozama ≤ 30 mg/kg.

Juvenilna razvojna toksikološka studija na pacovima (dan 10 do 70 nakon okota) nije identifikovala nove ciljne organe u odnosu na već poznate ciljne organe kod odraslih pacova. U juvenilnoj toksikološkoj studiji, dejstvo na rast, odlaganje otvaranja vagine i odvajanje prepucijuma zapaženi su pri izloženosti koja iznosi

približno 0,3 do 2 puta prosečne izloženosti kod dece pri primeni najviše preporučene doze od 340 mg/m². Osim toga, mortalitet mladih životinja (otprilike u fazi odbijanja od dojenja) zapažen je pri izloženosti koja je iznosila približno 2 puta više od prosečne pedijatrijske izloženosti pri primeni najviše preporučene doze od 340 mg/m².

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

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

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

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

Aktivna supstanca imatinib predstavlja rizik za okolinu za organizme koji žive u sedimentnom tlu.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Jezgro tablete:

celuloza, mikrokristalna;
hidroksipropilceluloza, niskosuptituisana;
povidon;
krospovidon (tip A);
silicijum-dioksid, koloidni, bezvodni;
magnezijum-stearat.

Film tablete:

hipromeloza;
makrogol 400;
talk;
gvožđe-(III)-oksid, crveni (E172);
gvožđe-(III)-oksid, žuti (E172).

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

3 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ovaj lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Imarem, film tableta, 120 x 100 mg

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

Imarem, film tableta, 30 x 400 mg

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

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

FARMALOGIST D.O.O. BEOGRAD, Mirijeovski bulevar 3, Beograd

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Imarem, film tableta, 120 x 100 mg: 515-01-02775-19-001

Imarem film tableta, 30 x 400 mg: 515-01-02776-19-001

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

Datum prve dozvole: 21.10.2014.

Datum poslednje obnove dozvole:

Imarem, film tableta, 120 x 100 mg: 12.02.2020

Imarem film tableta, 30 x 400 mg: 12.02.2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Februar, 2020.