

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

## 1. NAZIV LIJEKA

Imatinib medac 100 mg tvrde kapsule

Imatinib medac 400 mg tvrde kapsule

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Imatinib medac 100 mg tvrde kapsule

Svaka tvrda kapsula sadrži 100 mg imatiniba (u obliku imatinibmesilata).

Imatinib medac 400 mg tvrde kapsule

Svaka tvrda kapsula sadrži 400 mg imatiniba (u obliku imatinibmesilata).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom:

Imatinib medac 100 mg tvrde kapsule

Svaka tvrda kapsula sadrži 12,518 mg laktoze hidrata.

Imatinib medac 400 mg tvrde kapsule

Svaka tvrda kapsula sadrži 50,072 mg laktoze hidrata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula

Imatinib medac 100 mg tvrde kapsule

Tvrde kapsule veličine "3" narančastog tijela i kapice.

Imatinib medac 400 mg tvrde kapsule

Tvrde kapsule veličine "00" tijela i kapice žuto-smečkaste boje.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Imatinib medac indiciran je za liječenje

- pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranom kroničnom mijeloičnom leukemijom (KML) s pozitivnim Philadelphia (Ph+) kromosomom (bcr-abl), u kojih se transplantacija koštane srži ne smatra prvom linijom liječenja,
- pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi nakon neuspjeha terapije interferonom alfa, ili u ubrzanj fazi,
- odraslih i pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML u blastičnoj krizi,
- odraslih i pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranom akutnom limfoblastičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+ ALL) uz kemoterapiju,
- odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim Ph+ ALL-om u obliku monoterapije,
- odraslih bolesnika s mijelodisplastičnim/mijeloproliferativnim bolestima (MDS/MPD) povezanim s preraspodjelom gena za receptor za faktor rasta koji potječe od trombocita (PDGFR),
- odraslih bolesnika s uznapredovalim hipereozinofilnim sindromom (HES) i/ili kroničnom

- eozinofilnom leukemijom (KEL) s FIP1L1-PDGFR $\alpha$  preraspodjelom, odraslih bolesnika s inoperabilnim dermatofibrosarkomom protuberans (DFSP) i odraslih bolesnika s rekurentnim i/ili metastazirajućim DFSP-om koji nisu podobni za kirurški zahvat.

Učinak imatiniba na ishod transplantacije koštane srži nije utvrđen.

Učinkovitost imatiniba u odraslih i pedijatrijskih bolesnika temelji se na ukupnim hematološkim i citogenetskim stopama odgovora i preživljenju bez napredovanja bolesti u bolesnika sa KML-om, na hematološkim i citogenetskim stopama odgovora u bolesnika s Ph<sup>+</sup> ALL-om i MDS/MPD-om, na hematološkim stopama odgovora u bolesnika s HES/KEL-om, na objektivnim stopama odgovora u odraslih bolesnika s inoperabilnim i/ili metastazirajućim DFSP-om. Iskustvo s imatinibom u bolesnika s MDS/MPD-om povezanim s preraspodjelom gena za PDGFR vrlo je ograničeno (vidjeti dio 5.1). Osim za novodijagnosticirani KML u kroničnoj fazi, ne postoje kontrolirana ispitivanja koja bi demonstrirala kliničku korist ili povećano preživljenje za ove bolesti.

## 4.2 Doziranje i način primjene

Terapiju treba započeti liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s hematološkim zloćudnim bolestima, odnosno malignim sarkomima, prema potrebi.

Za doze od 400 mg i više (vidjeti preporuke za doziranje ispod), dostupna je kapsula od 400 mg (ne može se prepoloviti).

Preporučenu dozu treba primjenjivati peroralno, uz obrok i veliku čašu vode, kako bi se rizik od gastrointestinalnih iritacija sveo na najmanju moguću mjeru. Doze od 400 mg ili 600 mg treba primijeniti jednom na dan, dok se dnevna doza od 800 mg treba primijeniti kao 400 mg dvaput na dan, ujutro i navečer.

Bolesnicima koji ne mogu progutati kapsule (npr. pedijatrijskim bolesnicima), sadržaj kapsule može se otopiti u čaši negazirane vode ili soka od jabuke.

### Doziranje za KML u odraslih bolesnika

Za odrasle bolesnike u blastičnoj krizi preporučena doza imatiniba iznosi 600 mg/dan. Blastična se kriza definira kao blasti  $\geq 30$  % u krvi ili koštanoj srži ili postojanje ekstramedularne bolesti osim hepatosplenomegalije.

Trajanje liječenja: u kliničkim ispitivanjima liječenje imatinibom nastavljalo se sve do progresije bolesti. Učinak prekida liječenja nakon postizanja potpunog citogenetskog odgovora nije ispitivan.

Povećanja doze od 600 mg do maksimalno 800 mg (dano kao 400 mg dvaput na dan) u bolesnika s blastičnom krizom može se razmotriti u odsutnosti teške nuspojave i teške neutropenije ili trombocitopenije nepovezane s leukemijom u sljedećim situacijama: progresija bolesti (u bilo kojem trenutku); neuspjeh u postizanju zadovoljavajućeg hematološkog odgovora nakon liječenja u trajanju od najmanje 3 mjeseca; neuspjeh u postizanju citogenetskog odgovora nakon 12 mjeseci liječenja; ili gubitak ranije postignutoga hematološkog i/ili citogenetskog odgovora. Nakon povećanja doze bolesnike treba pažljivo pratiti, jer uz više doze postoji mogućnost za povećanu incidenciju nuspojava.

### Doziranje za KML u pedijatrijskih bolesnika

U pedijatrijskih bolesnika doziranje se treba temeljiti na veličini površine tijela (mg/m<sup>2</sup>). Doza od 340 mg/m<sup>2</sup> na dan preporučuje se za pedijatrijske bolesnike s kroničnom fazom KML-a i s ubrzanom fazom KML-a (ne smije se prekoračiti ukupna doza od 800 mg). Ubrzana faza predstavlja prijelaznu fazu između kronične faze i početka blastične krize; smatra se prvom manifestacijom rezistencije na liječenje. Terapija se može primjenjivati kao doza koja se daje jednom na dan, ili se dnevna doza može podijeliti u dvije primjene – jedna ujutro, a jedna navečer. Postojeća preporuka doziranja

temeljena je na malom broju pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2). Ne postoji iskustvo s liječenjem djece mlađe od 2 godine.

Povećanja doze od 340 mg/m<sup>2</sup> na dan do 570 mg/m<sup>2</sup> na dan (ne smije se prekoračiti ukupna doza od 800 mg) mogu se razmotriti u odsutnosti teške nuspojave i teške neutropenije ili trombocitopenije nepovezane s leukemijom u sljedećim situacijama: progresija bolesti (u bilo kojem trenutku); neuspjeh u postizanju zadovoljavajućeg hematološkog odgovora nakon liječenja u trajanju od najmanje 3 mjeseca; neuspjeh u postizanju citogenetskog odgovora nakon 12 mjeseci liječenja; ili gubitak ranije postignutoga hematološkog i/ili citogenetskog odgovora. Nakon povećanja doze bolesnike treba pažljivo pratiti, jer uz više doze postoji mogućnost za povećanu incidenciju nuspojave.

#### Doziranje za Ph+ ALL u odraslih bolesnika

Za odrasle bolesnike s Ph+ ALL-om preporučena doza imatiniba iznosi 600 mg/dan. Specijalisti hematolozi uključeni u liječenje ove bolesti trebaju nadzirati terapiju kroz sve faze liječenja.

Plan liječenja: na temelju postojećih podataka, imatinib se pokazao učinkovitim i sigurnim u dozi od 600 mg/dan u kombinaciji s kemoterapijom u indukcijskoj fazi te u konsolidacijskoj fazi i fazi održavanja kemoterapije (vidjeti dio 5.1) u bolesnika s novodijagnosticiranim Ph+ ALL-om. Trajanje terapije imatinibom može se razlikovati s obzirom na odabrani program liječenja, no općenito se može reći da su se dužom izloženošću imatinibu dobivali bolji rezultati.

Za odrasle bolesnike s recidivirajućim ili refraktornim Ph+ ALL-om, monoterapija imatinibom u dozi od 600 mg/dan može se davati do pojave progresije bolesti.

#### Doziranje za Ph+ ALL u djece

U djece se doziranje treba temeljiti na veličini površine tijela (mg/m<sup>2</sup>). Doza od 340 mg/m<sup>2</sup> na dan preporučuje se za djecu s Ph+ ALL (ne smije se prekoračiti ukupna doza od 600 mg).

#### Doziranje za MDS/MPD u odraslih bolesnika

Za odrasle bolesnike s MDS/MPD-om preporučena doza imatiniba iznosi 400 mg/dan.

Trajanje liječenja: u jedinom kliničkom ispitivanju provedenom do sada, liječenje imatinibom nastavljeno je do progresije bolesti (vidjeti dio 5.1). U vrijeme analize, medijan trajanja liječenja bio je 47 mjeseci (24 dana - 60 mjeseci).

#### Doziranje za HES/KEL u odraslih bolesnika

Za bolesnike s HES/KEL-om preporučena doza imatiniba iznosi 100 mg/dan.

Povećanje doze od 100 mg do 400 mg može se razmotriti u odsutnosti nuspojave, ako se pregledom utvrdi nedovoljan odgovor na terapiju.

Liječenje treba nastaviti dokle god bolesnik ima korist od liječenja.

#### Doziranje za DFSP u odraslih bolesnika

Za bolesnike s DFSP-om preporučena doza imatiniba iznosi 800 mg/dan.

#### Prilagođavanje doze zbog nuspojave u svim indikacijama za odrasle i pedijatrijske bolesnike

##### *Nehematološke nuspojave*

Ako se tijekom primjene imatiniba razvije teška nehematološka nuspojava, liječenje se mora prekinuti sve dok se događaj ne razriješi. Nakon toga se liječenje može nastaviti ovisno o početnoj težini događaja.

Ako je povećanje bilirubina >3 x institucionalne gornje granice normale (IGGN), ili jetrenih transaminaza >5 x IGGN vrijednosti, primjenu imatiniba treba ukinuti sve dok se razine bilirubina ne

vrate na vrijednost  $<1,5 \times \text{IGGN}$ , a razine transaminaze na vrijednost  $<2,5 \times \text{IGGN}$ . Tada se liječenje imatinibom može nastaviti uz sniženu dnevnu dozu.

Dozu u odraslih treba sniziti s 400 mg na 300 mg ili sa 600 mg na 400 mg, ili s 800 mg na 600 mg, a u pedijatrijskih bolesnika s 340 mg na 260 mg/m<sup>2</sup>/dan.

#### Hematološke nuspojave

Preporučuje se dozu smanjiti ili liječenje prekinuti zbog teške neutropenije i trombocitopenije, kao što je prikazano u donjoj tablici.

Prilagođavanje doze zbog neutropenije i trombocitopenije:

Terapijska indikacija	Toksični učinci: neutropenija i trombocitopenija	Promjene doziranja
HES/KEL (početna doza 100 mg)	ABN $<1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ukinuti imatinib sve dok ABN ne bude <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> i trombociti <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>2. Ponovno uvesti liječenje imatinibom u prijašnjoj dozi (tj. prije teške nuspojave).</li> </ol>
Kronična faza KML-a, MDS/MPD-a (početna doza 400 mg) HES/KEL (doza od 400 mg)	ABN $<1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ukinuti imatinib sve dok ABN ne bude <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> i trombociti <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>2. Ponovno uvesti liječenje imatinibom u prijašnjoj dozi (tj. prije teške nuspojave).</li> <li>3. U slučaju da je ABN ponovno <math>&lt;1,0 \times 10^9/l</math> i/ili trombociti <math>&lt;50 \times 10^9/l</math>, treba ponoviti 1. korak i nastaviti primjenu imatiniba u smanjenoj dozi od 300 mg.</li> </ol>
Pedijatrijska kronična faza KML-a (doza od 340 mg/m <sup>2</sup> )	ABN $<1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $<50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ukinuti imatinib sve dok ABN ne bude <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> i trombociti <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>2. Ponovno uvesti liječenje imatinibom u prijašnjoj dozi (tj. prije teške nuspojave).</li> <li>3. U slučaju da je ABN ponovno <math>&lt;1,0 \times 10^9/l</math> i/ili trombociti <math>&lt;50 \times 10^9/l</math>, treba ponoviti 1. korak i nastaviti primjenu imatiniba u smanjenoj dozi od 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
Ubrzana faza KML-a i blastična kriza te Ph+ ALL (početna doza 600 mg)	<sup>a</sup> ABN $<0,5 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $<10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Provjeriti je li citopenija povezana s leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži).</li> <li>2. Ako citopenija nije povezana s leukemijom, dozu imatiniba treba smanjiti na 400 mg.</li> <li>3. Ako citopenija ustraje 2 tjedna, dozu ponovno smanjiti na 300 mg.</li> <li>4. Ako citopenija ustraje 4 tjedna i još uvijek nije povezana s leukemijom, prekinuti primjenu imatiniba sve dok ABN ne bude <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> i trombociti <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>, nakon toga nastaviti liječenje u dozi od 300 mg.</li> </ol>
Pedijatrijska ubrzana faza KML-a i blastična kriza (početna doza 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> ABN $<0,5 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $<10 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Provjeriti je li citopenija povezana s leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži).</li> <li>2. Ako citopenija nije povezana s leukemijom, dozu imatiniba treba smanjiti na 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>3. Ako citopenija ustraje 2 tjedna, dozu dodatno smanjiti na 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>4. Ako citopenija ustraje 4 tjedna i još uvijek nije</li> </ol>

		povezana s leukemijom, prekinuti primjenu imatiniba sve dok ABN ne bude $\geq 1 \times 10^9/l$ i trombociti $\geq 20 \times 10^9/l$ , nakon toga nastaviti liječenje u dozi od 200 mg/m <sup>2</sup> .
DFSP (doza od 800 mg)	ABN $< 1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ukinuti imatinib sve dok ABN ne bude <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> i trombociti <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</li> <li>2. Ponovno uvesti liječenje imatinibom u dozi od 600 mg.</li> <li>3. U slučaju da je ABN ponovno <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math> i/ili trombociti <math>&lt; 50 \times 10^9/l</math>, treba ponoviti 1. korak i nastaviti primjenu imatiniba u smanjenoj dozi od 400 mg.</li> </ol>
ABN = apsolutni broj neutrofila		
<sup>a</sup> javlja se nakon najmanje 1 mjeseca liječenja		

### Posebne populacije

*Primjena u pedijatriji:* ne postoji iskustvo s KML-om u djece mlađe od 2 godine i s Ph+ ALL-om u djece mlađe od 1 godine (vidjeti dio 5.1). Postoji vrlo ograničeno iskustvo u djece s MDS/MPD-om i DFSP-om. Nema iskustva s HES/KEL-om u djece ili adolescenata.

Sigurnost i djelotvornost imatiniba u djece s MDS/MPD-om, DFSP-om i HES/KEL-om mlađe od 18 godina nisu ustanovljene u kliničkim ispitivanjima. Trenutačno dostupni objavljeni podaci sažeti su u dijelu 5.1, ali ne mogu se dati preporuke o doziranju.

*Insuficijencija jetre:* imatinib se uglavnom metabolizira preko jetre. Bolesnici s blagim, umjerenim ili teškim poremećajem funkcije jetre trebaju primati minimalnu preporučenu dozu od 400 mg na dan. Doza se može smanjiti ako se ne podnosi (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Klasifikacija poremećaja funkcije jetre:

Poremećaj funkcije jetre	Testovi funkcije jetre
Blagi	Ukupni bilirubin: = 1,5 GGN AST: >GGN (može biti normalan ili <GGN ako je ukupni bilirubin >GGN)
Umjereni	Ukupni bilirubin: >1,5-3,0 GGN AST: bilo koja vrijednost
Teški	Ukupni bilirubin: >3-10 GGN AST: bilo koja vrijednost

GGN = institucionalna gornja granica normale

AST = aspartat-aminotransferaza

*Insuficijencija bubrega:* Bolesnici s poremećajem funkcije bubrega ili na dijalizi trebaju primati minimalnu preporučenu dozu od 400 mg na dan kao početnu dozu. Međutim, u tih bolesnika se preporučuje oprez. Doza se može smanjiti ako se ne podnosi. Ako se podnosi, doza se može povećati u nedostatku djelotvornosti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

*Stariji ljudi:* Farmakokinetika imatiniba nije ispitivana u starijih ljudi. U kliničkim ispitivanjima koja su uključivala preko 20 % bolesnika u dobi od 65 godina i više, nisu zapažene značajne farmakokinetičke razlike vezane uz dob. Za starije ljude nije potrebna posebna preporuka doziranja.

### Način primjene

Preporučenu dozu treba primjenjivati peroralno, uz obrok i veliku čašu vode, kako bi se rizik od gastrointestinalnih iritacija sveo na najmanju moguću mjeru. Doze od 400 mg ili 600 mg treba

primijeniti jednom na dan, dok se dnevna doza od 800 mg treba primijeniti kao 400 mg dvaput na dan, ujutro i navečer.

Bolesnicima koji ne mogu progutati filmom obložene kapsule, sadržaj kapsule može se otopiti u čaši negazirane vode ili soka od jabuke.

### 4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

### 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Kada se imatinib primjenjuje istodobno s drugim lijekovima postoji mogućnost za interakcije lijekova. Potreban je oprez kada se imatinib uzima s inhibitorima proteaze, azolnim antimikoticima, određenim makrolidima (vidjeti dio 4.5), CYP3A4 supstratima s uskim terapijskim prozorom (npr. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaksel, kinidin) ili varfarinom i drugim derivatima kumarina (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena imatiniba i lijekova koji induciraju CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital ili *Hypericum perforatum*, poznat također kao gospina trava) može značajno smanjiti izloženost imatinibu, što potencijalno povećava rizik od neuspjeha terapije. Zbog toga treba izbjegavati istodobnu primjenu jakih CYP3A4 induktora i imatiniba (vidjeti dio 4.5).

#### Hipotireoza

U bolesnika u kojih je obavljena tireoidektomija i koji primaju nadomjesnu terapiju levotiroksinom, zabilježeni su klinički slučajevi hipotireoze tijekom liječenja imatinibom (vidjeti dio 4.5). U takvih bolesnika treba pažljivo pratiti razine tireotropina (TSH).

#### Hepatotoksičnost

Metabolizam imatiniba odvija se uglavnom preko jetre, dok se samo 13 % izlučuje preko bubrega. U bolesnika s poremećajem funkcije jetre (blagi, umjereni ili teški), potrebno je pažljivo pratiti perifernu krvnu sliku i jetrene enzime (vidjeti dijelove 4.2, 4.8 i 5.2). Potrebno je imati na umu da bolesnici s GIST-om mogu imati metastaze u jetri koje mogu dovesti do oštećenja jetre.

Uz imatinib su uočeni slučajevi oštećenja jetre, uključujući zatajenje jetre i jetrenu nekrozu. Kada se imatinib kombinirao s režimima visokih doza kemoterapije otkriveno je povećanje ozbiljnih jetrenih reakcija. U slučajevima kada se imatinib kombinira s režimima kemoterapije za koje je poznato da su povezani s poremećajem funkcije jetre, potrebno je pažljivo praćenje jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

#### Ponovna aktivacija hepatitisa B

U bolesnika koji su kronični nositelji virusa hepatitisa B pojavila se ponovna aktivacija tog virusa nakon što su primili inhibitore BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog zatajenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda. Bolesnike je potrebno testirati na infekciju HBV-om prije početka liječenja imatiniba. Prije početka liječenja bolesnika s pozitivnim serološkim nalazima na hepatitis B (uključujući one s aktivnom bolešću) te za bolesnike za koje se pokaže da su pozitivni na HBV tijekom liječenja, potrebno je savjetovati se sa stručnjacima za bolesti jetre i liječenje hepatitisa B. Nositelje virusa HBV kojima je potrebno liječenje imatiniba potrebno je pozorno nadzirati radi utvrđivanja eventualnih znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om tijekom terapije te nekoliko mjeseci nakon završetka terapije (vidjeti dio 4.8).

#### Retencija tekućine

Pojava teške retencije tekućine (pleuralni izljev, edem, plućni edem, ascites, površinski edem) zabilježena je u približno 2,5 % novodijagnosticiranih KML bolesnika koji su uzimali imatinib. Zbog toga se naročito preporučuje redovito kontrolirati tjelesnu težinu bolesnika. Neočekivani, nagli porast tjelesne težine treba pažljivo ispitati te, ako je potrebno, poduzeti odgovarajuće suportivne i terapijske mjere. U kliničkim je ispitivanjima zabilježena povećana incidencija tih događaja u starijih ljudi te u onih koji su ranije bolovali od bolesti srca. Zbog toga se mora oprezno postupati u bolesnika s poremećenom srčanom funkcijom.

#### Bolesnici sa srčanom bolešću

Bolesnike sa srčanom bolešću, faktorima rizika za zatajenje srca ili ranijim zatajenjem bubrega treba pažljivo pratiti, a svakog bolesnika sa znakovima ili simptomima koji ukazuju na zatajenje srca ili bubrega treba pregledati i liječiti.

U bolesnika s hipereozinofilnim sindromom (HES) s okultnom infiltracijom HES stanica unutar miokarda, izolirani slučajevi kardiogenog šoka/disfunkcije lijeve klijetke bili su povezani s degranulacijom HES stanica po uvođenju terapije imatinibom. Zabilježena je reverzibilnost stanja uz primjenu sistemskih steroida, cirkulatornih potpornih mjera i privremeno ukidanje imatiniba. Budući da su srčane nuspojave zabilježene manje često uz imatinib, prije početka liječenja u HES/KEL populaciji potrebno je uzeti u obzir pažljivu procjenu omjera koristi i rizika od terapije imatinibom.

Mijelodisplastične/mijeloproliferativne bolesti s preraspodjelom PDGFR gena mogu biti povezane s visokim razinama eozinofila. Prije primjene imatiniba u bolesnika s HES/KEL-om i u bolesnika s MDS/MPD-om povezanim s visokim razinama eozinofila potrebno je razmisliti o pregledu kod specijalista kardiologa, obavljanju ehokardiograma i određivanju serumskog troponina. Ako je bilo što abnormalno, na početku terapije je potrebno razmisliti o kontrolnom pregledu kod specijalista kardiologa i profilaktičkoj primjeni sistemskih steroida (1-2 mg/kg) tijekom jednog do dva tjedna istodobno uz imatinib.

#### Gastrointestinalna krvarenja

U ispitivanju s bolesnicima s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om zabilježena su i gastrointestinalna i intratumorska krvarenja (vidjeti dio 4.8). Na temelju raspoloživih podataka nisu identificirani predispozicijski faktori (npr. veličina tumora, lokacija tumora, poremećaji koagulacije) zbog kojih bi bolesnici s GIST-om bili izloženi većem riziku od bilo kojeg tipa krvarenja. S obzirom na to da je povećana vaskularizacija i sklonost krvarenju dio prirode i kliničkog tijeka GIST-a, u svih bolesnika mora se provoditi standardna praksa i postupci za kontrolu i liječenje krvarenja.

Osim toga, gastrična antralna vaskularna ektazija (GAVE), rijetki uzrok gastrointestinalnog krvarenja, zabilježena je nakon stavljanja lijeka u promet u bolesnika s KML-om, ALL-om i drugim bolestima (vidjeti dio 4.8). Ukoliko je potrebno, može se razmotriti prekid liječenja Imatinib medac.

#### Sindrom lize tumora

Zbog moguće pojave sindroma lize tumora, prije početka terapije imatinibom preporučuje se korekcija klinički značajne dehidracije i liječenje visokih razina mokraćne kiseline (vidjeti dio 4.8).

#### Laboratorijske pretrage

Tijekom terapije imatinibom mora se redovito kontrolirati kompletna krvna slika. Liječenje imatinibom je kod bolesnika s KML-om povezano s neutropenijom ili trombocitopenijom. Međutim, pojava ovih citopenija ovisi o stadiju liječene bolesti, a one su češće u bolesnika s ubrzanom fazom KML-a ili blastičnom krizom, u odnosu na bolesnike s kroničnom fazom KML-a. Liječenje imatinibom može se prekinuti ili se doza može smanjiti, kao što se preporučuje u dijelu 4.2.

Funkciju jetre (transaminaze, bilirubin, alkalna fosfataza) treba redovito kontrolirati u bolesnika koji primaju imatinib.



U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega izgleda da je izloženost imatinibu u plazmi viša nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, vjerojatno zbog povišene razine alfa-kiselog glikoproteina (AGP) u plazmi, proteina koji veže imatinib, u tih bolesnika. Bolesnici s oštećenjem bubrega moraju primiti najnižu početnu dozu. Bolesnike s teškim oštećenjem bubrega treba liječiti s oprezom. Doza se može smanjiti ako se ne podnosi (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Dugotrajno liječenje imatinibom može biti povezano s klinički značajnim padom funkcije bubrega. Stoga, funkciju bubrega treba ispitati prije početka terapije imatinibom i pažljivo pratiti tijekom terapije, uz posebnu pozornost na one bolesnike koji posjeduju faktore rizika za bubrežnu disfunkciju. Ako se uoči bubrežna disfunkcija, potrebno je uvesti odgovarajući nadzor i liječenje u skladu sa standardnim smjernicama liječenja.

#### Pedijatrijska populacija

Prijavljeni su slučajevi zastoja u rastu koji su se pojavili kod djece i preadolescenata koji su primali imatinib. U opservacijskom ispitivanju u pedijatrijskoj populaciji s KML-om prijavljeno je statistički značajno smanjenje (nejasnog kliničkog značaja) medijana skora standardne devijacije za tjelesnu visinu nakon 12 i 24 mjeseca liječenja u dvije male podskupine bez obzira na pubertetski status ili spol. Preporučuje se pažljivo praćenje rasta u pedijatrijskih bolesnika koji se liječe imatinibom (vidjeti dio 4.8).

#### Laktoza

Imatinib medac sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajima nepodnošenja galaktoze, nedostatka Lapp laktaze ili malapsorpcije glukoze-galaktoze, ne smiju se liječiti ovim lijekom.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Djelatne tvari koje mogu povećati koncentracije imatiniba u plazmi

Tvari koje inhibiraju djelovanje CYP3A4 izoenzima citokroma P450 (npr. inhibitori proteaze kao što su indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azolni antimikotici uključujući ketokonazol, itraconazol, posakonazol, vorikonazol; određeni makrolidi kao što su eritromicin, klaritromicin i telitromicin) mogle bi smanjiti metabolizam i povećati koncentracije imatiniba. U zdravih je ispitanika došlo do značajnog povećanja izloženosti imatinibu (srednji  $C_{max}$  i AUC imatiniba povećali su se za 26 %, odnosno 40 %), kada je imatinib primjenjivan istodobno s jednokratnom dozom ketokonazola (CYP3A4 inhibitor). Potrebno je postupati oprezno kada se imatinib primjenjuje s inhibitorima porodice CYP3A4.

#### Djelatne tvari koje mogu smanjiti koncentracije imatiniba u plazmi

Tvari koje induciraju djelovanje CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenitoin, primidon ili *Hypericum perforatum*, poznat također kao gospina trava) mogu značajno smanjiti izloženost imatinibu, čime se potencijalno povećava rizik od neuspjeha terapije. Prethodno liječenje s višestrukim dozama rifampicina od 600 mg, nakon čega je slijedila jednokratna doza imatiniba od 400 mg, rezultiralo je smanjenjem vrijednosti  $C_{max}$  i AUC<sub>(0-∞)</sub> za najmanje 54 % odnosno 74 % bez liječenja rifampicinom. Slični rezultati uočeni su u bolesnika s malignim gliomima koji su liječeni imatinibom dok su uzimali antiepileptičke lijekove koji induciraju enzime, poput karbamazepina, okskarbazepina i fenitoina. AUC imatiniba u plazmi smanjio se za 73 % u usporedbi s bolesnicima koji nisu primali antiepileptičke lijekove koji induciraju enzime. Istodobnu primjenu rifampicina ili drugih jakih CYP3A4 induktora i imatiniba potrebno je izbjegavati.

### Djelatne tvari čije bi koncentracije u plazmi imatinib mogao promijeniti

Imatinib povećava srednju vrijednost  $C_{max}$  i AUC simvastatina (CYP3A4 supstrat) za 2, odnosno 3,5 puta, što ukazuje na to da imatinib inhibira CYP3A4. Zbog toga se preporučuje oprezno postupati kada se imatinib primjenjuje s CYP3A4 supstratima s uskim terapijskim prozorom (npr. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaksel i kinidin). Imatinib može povećati koncentraciju drugih lijekova u plazmi koje metabolizira CYP3A4 (npr. triazolo-benzodiazepini, dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, određeni inhibitori HMG-CoA reduktaze odnosno statini, itd.).

Zbog poznatog povećanog rizika od krvarenja povezanog s primjenom imatiniba (npr. hemoragija), bolesnici liječeni imatinibom kojima je potrebna antikoagulacija trebaju primati heparin niske molekularne težine ili standardni heparin, umjesto kumarinskih derivata kao što je varfarin..

Imatinib *in vitro* inhibira aktivnost CYP2D6 izoenzima citokroma P450 u koncentracijama koje su slične onima što utječu na djelovanje CYP3A4. Imatinib 400 mg dvaput na dan imao je inhibitorni učinak na metabolizam metoprolola posredovan CYP2D6, pri čemu su se  $C_{max}$  i AUC metoprolola povećali za otprilike 23 % (90 %CI [1,16 -1,30]). Izgleda da prilagođavanje doze nije neophodno kada se imatinib istodobno primjenjuje s CYP2D6 supstratima, međutim, savjetuje se oprez kod CYP2D6 supstrata s uskim terapijskim prozorom, poput metoprolola. Potrebno je razmisliti o kliničkom nadzoru kada se imatinib primjenjuje u bolesnika liječenih metoprololom.

*In vitro*, imatinib inhibira paracetamol O-glukuronidaciju s  $K_i$  vrijednosti od 58,5 mikromol/l. Ovakva inhibicija nije uočena *in vivo* nakon primjene imatiniba u dozi od 400 mg i paracetamola u dozi od 1000 mg. Više doze imatiniba i paracetamola nisu proučavane. Stoga je potreban oprez prilikom istodobne primjene visokih doza imatiniba i paracetamola.

U bolesnika u kojih je obavljena tireoidektomija i koji primaju levotiroksin, izloženost levotiroksinu u plazmi može biti smanjena kada se istodobno primjenjuje imatinib (vidjeti dio 4.4). Međutim, mehanizam uočene interakcije trenutno nije poznat. Preporučuje se oprez u bolesnika kojima je učinjena tireoidektomija, a primaju levotiroksin i imatinib.

U Ph+ ALL bolesnika postoji kliničko iskustvo istodobne primjene imatiniba s kemoterapijom (vidjeti dio 5.1), no lijek-lijek interakcije između imatiniba i režima kemoterapije nisu dobro karakterizirane. Nuspojave imatiniba, npr. hepatotoksičnost, mijelosupresija ili drugo, mogu se pojačati te je zabilježeno da istodobna primjena s L-asparaginazom može biti povezana s povećanom hepatotoksičnošću (vidjeti dio 4.8). Stoga primjena imatiniba u kombinaciji s drugim kemoterapijskim lijekovima zahtijeva posebne mjere opreza.

### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene generativne dobi

Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja.

### Trudnoća

Podaci o primjeni imatiniba u trudnica su ograničeni. Postoje post-marketinška izvješća o spontanim pobačajima i dojenčadi s kongenitalnim anomalijama u žena koje su uzimale Imatinib medac. No, ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3), dok potencijalni rizik za fetus nije poznat. Imatinib se ne smije primjenjivati u trudnoći osim ako je njegova primjena izrazito neophodna. Ako se primjenjuje tijekom trudnoće, bolesnica mora biti informirana o potencijalnom riziku za fetus.

### Dojenje

Postoje ograničene informacije o distribuciji imatiniba u majčino mlijeko. Ispitivanja u dvije dojilje otkrila su da se i imatinib i njegov djelatni metabolit mogu distribuirati u majčino mlijeko. Omjer koncentracije u mlijeku i plazmi ispitivan u jedne bolesnice bio je 0,5 za imatinib i 0,9 za metabolit, što ukazuje na veću raspodjelu metabolita u mlijeko. Uzimajući u obzir kombiniranu koncentraciju imatiniba i metabolita i maksimalni dnevni unos mlijeka od strane dojenčeta, očekuje se da je ukupna izloženost niska (~10 % terapijske doze). Međutim, budući da učinci izloženosti niskim dozama imatiniba u dojenčadi nisu poznati, žene koje uzimaju imatinib ne smiju dojiti.

### Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima, nije bilo utjecaja na plodnost mužjaka i ženki štakora (vidjeti dio 5.3). Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima koji primaju imatinib o njegovom učinku na plodnost i gametogenezu. Bolesnici koji se liječe imatinibom, a zabrinuti su za svoju plodnost, moraju se posavjetovati sa svojim liječnikom.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Bolesnike treba obavijestiti o postojanju mogućnosti da tijekom liječenja imatinibom nastupe nuspojave poput omaglice, zamagljenog vida ili somnolencije. Stoga se preporučuje oprez pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Bolesnici s uznapredovalim stadijima zloćudnih bolesti mogu imati brojna zbujujuća medicinska stanja koja otežavaju utvrđivanje uzročnosti nuspojave zbog niza simptoma vezanih za osnovnu bolest, njezinu progresiju te istodobnu primjenu mnogobrojnih lijekova.

U kliničkim ispitivanjima KML-a, ukidanje ispitivanog lijeka zbog nuspojave povezanih s liječenjem, zapaženo je u 2,4 % novodijagnosticiranih bolesnika, 4 % bolesnika u kasnoj kroničnoj fazi nakon neuspjeha terapije interferonom, 4 % bolesnika u ubrzanoj fazi nakon neuspjeha terapije interferonom i 5 % bolesnika u blastičnoj krizi nakon neuspjeha terapije interferonom. U ispitivanju GIST-a, primjena ispitivanog lijeka je prekinuta u 4 % bolesnika zbog nuspojave povezanih s primjenom imatiniba. Kod svih indikacija nuspojave su bile slične, osim dvije iznimke. U KML bolesnika uočen je veći postotak mijelosupresije nego u bolesnika s GIST-om, što je vjerojatno uzrokovano osnovnom bolešću. U ispitivanju s bolesnicima s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om, u 7 (5 %) bolesnika nastupilo je GI krvarenje CTC stupnja 3/4 (3 bolesnika), intratumorsko krvarenje (3 bolesnika) ili oboje (1 bolesnik). Uzrok GI krvarenja mogle bi biti lokacije GI tumora (vidjeti dio 4.4). Gastrointestinalno i tumorsko krvarenje može biti ozbiljno, a katkada i smrtonosno. Najčešće zabilježene nuspojave ( $\geq 10\%$ ) povezane s liječenjem, bile su blaga mučnina, povraćanje, proljev, bol u trbuhu, umor, bol u mišićima, grčevi u mišićima i osip. U svim su ispitivanjima površinski edemi bili čest nalaz, a opisani su u prvome redu kao periorbitalni edemi ili kao edemi donjih ekstremiteta. No, ti su edemi rijetko bili teški te se mogu liječiti diureticima, drugim suportivnim mjerama, ili smanjenjem doze imatiniba.

Kada se imatinib kombinirao s visokom dozom kemoterapije u Ph+ ALL bolesnika, uočena je prolazna jetrena toksičnost u obliku povišenja transaminaze i hiperbilirubinemije. Imajući na umu ograničenost baze podataka o sigurnosti primjene, dosad prijavljeni štetni događaji u djece odgovaraju poznatome sigurnosnom profilu u odraslih bolesnika s Ph+ ALL-om. Baza sigurnosnih podataka za djecu s Ph+ ALL-om vrlo je ograničena iako nisu uočena nikakva nova sigurnosna pitanja.

Razne se nuspojave, kao što su pleuralni izljev, ascites, plućni edem i brzo dobivanje na težini sa ili bez površinskih edema, mogu zajednički opisati kao „retencija tekućine“. Te se reakcije obično mogu liječiti tako da se imatinib privremeno prestane davati te da se primijene diuretici i druge odgovarajuće suportivne mjere. No, neke od tih reakcija mogu biti ozbiljne ili opasne po život, pa je nekoliko bolesnika s blastičnom krizom umrlo s kompleksnom kliničkom anamnezom pleuralnog izljeva, kongestivnog zatajenja srca i zatajenja bubrega.

U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima nije bilo posebnih nalaza o sigurnosti primjene.

#### Tablični prikaz nuspojava

Nuspojave zabilježene u više od jednoga izoliranog slučaja navedene su niže u tekstu po klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti definiraju se kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, nuspojave su prikazane prema redosljedu učestalosti, najučestalije su prve.

Nuspojave i njihove učestalosti navedene su u Tablici 1.

**Tablica 1 Tablični sažetak nuspojava**

<b>Infekcije i infestacije</b>	
<i>Manje često:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nazofaringitis, upala pluća <sup>1</sup> , sinusitis, celulitis, infekcija gornjih dišnih puteva, gripa, infekcija mokraćnog sustava, gastroenteritis, sepsa
<i>Rijetko:</i>	Gljivična infekcija
<i>Nepoznato:</i>	Ponovna aktivacija hepatitisa B*
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)</b>	
<i>Rijetko:</i>	Sindrom lize tumora
<i>Nepoznato:</i>	Tumorsko krvarenje/tumorska nekroza*
<b>Poremećaji imunološkog sustava</b>	
<i>Nepoznato:</i>	Anafilaktički šok*
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
<i>Vrlo često:</i>	Neutropenija, trombocitopenija, anemija
<i>Često:</i>	Pancitopenija, febrilna neutropenija
<i>Manje često:</i>	Trombocitemija, limfopenija, depresija koštane srži, eozinofilija, limfadenopatija
<i>Rijetko:</i>	Hemolitička anemija
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
<i>Često:</i>	Anoreksija
<i>Manje često:</i>	Hipokalijemija, povećan apetit, hipofosfatemija, smanjen apetit, dehidracija, giht, hiperuricemija, hiperkalcemija, hiperglikemija, hiponatrijemija
<i>Rijetko:</i>	Hiperkalijemija, hipomagnezijemija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
<i>Često:</i>	Nesanica
<i>Manje često:</i>	Depresija, smanjeni libido, anksioznost
<i>Rijetko:</i>	Konfuzno stanje
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
<i>Vrlo često:</i>	Glavobolja <sup>2</sup>
<i>Često:</i>	Omaglica, parestezija, poremećaj okusa, hipoestezija

<i>Manje često:</i>	Migrena, pospanost, sinkopa, periferna neuropatija, poremećaj pamćenja, ishijalgija, sindrom nemirnih nogu, tremor, cerebralno krvarenje
<i>Rijetko:</i>	Povišen intrakranijalni tlak, konvulzije, optički neuritis
<i>Nepoznato:</i>	Cerebralni edem*
<b>Poremećaji oka</b>	
<i>Često:</i>	Edem kapaka, pojačano suzenje, konjunktivalno krvarenje, konjunktivitis, suhe oči, zamagljen vid
<i>Manje često:</i>	Iritacija oka, bol u oku, orbitalni edem, krvarenje bjeloočnice, krvarenje mrežnice, blefaritis, makularni edem
<i>Rijetko:</i>	Katarakta, glaukom, papiloedem
<i>Nepoznato:</i>	Krvarenje u staklasto tijelo*
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
<i>Manje često:</i>	Vrtoglavica, tinitus, gubitak sluha
<b>Srčani poremećaji</b>	
<i>Manje često:</i>	Palpitacije, tahikardija, kongestivno zatajenje srca <sup>3</sup> , plućni edem
<i>Rijetko:</i>	Aritmija, fibrilacija atrija, srčani zastoje, infarkt miokarda, angina pectoris, perikardijalna efuzija
<i>Nepoznato:</i>	Perikarditis*, tamponada srca*
<b>Krvožilni poremećaji<sup>4</sup></b>	
<i>Često:</i>	Crvenilo uz osjećaj vrućine, hemoragija
<i>Manje često:</i>	Hipertenzija, hematoma, subduralni hematoma, periferna hladnoća, hipotenzija, Raynaudov fenomen
<i>Nepoznato:</i>	Tromboza/embolija*
<b>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja</b>	
<i>Često:</i>	Dispneja, epistaksa, kašalj
<i>Manje često:</i>	Pleuralni izljev <sup>5</sup> , faringolaringealna bol, faringitis
<i>Rijetko:</i>	Pleuralna bol, plućna fibroza, plućna hipertenzija, plućno krvarenje
<i>Nepoznato:</i>	Akutno zatajenje disanja <sup>11</sup> *, intersticijska plućna bolest*
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
<i>Vrlo često:</i>	Mučnina, proljev, povraćanje, dispepsija, bol u trbuhu <sup>6</sup>
<i>Često:</i>	Flatulencija, abdominalna distenzija, gastroezofagealni refluks, konstipacija, suhoća usta, gastritis
<i>Manje često:</i>	Stomatitis, ulceracija u ustima, gastrointestinalno krvarenje <sup>7</sup> , podrigivanje, melena, ezofagitis, ascites, želučani ulkus, hematemeza, heilitis, disfagija, pankreatitis
<i>Nepoznato:</i>	Ileus/intestinalna opstrukcija*, gastrointestinalna perforacija*, divertikulitis*, gastrična antralna vaskularna ektazija (GAVE)*
<i>Rijetko:</i>	Kolitis, ileus, upalna bolest crijeva
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
<i>Često:</i>	Povišeni jetreni enzimi
<i>Manje često:</i>	Hiperbilirubinemija, hepatitis, žutica
<i>Rijetko:</i>	Zatajenje jetre <sup>8</sup> , nekroza jetre
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
<i>Vrlo često:</i>	Periorbitalni edem, dermatitis/ekcem/osip
<i>Često:</i>	Svrbež, edem lica, suhoća kože, eritem, alopecija, noćno znojenje, reakcija preosjetljivosti na svjetlo
<i>Manje često:</i>	Pustularni osip, kontuzije, pojačano znojenje, urtikarija, ekhimoza, povećana sklonost modricama, hipotrihoza, hipopigmentacija kože, ekfolijativni dermatitis, onihoklazija, folikulitis, petehije, psorijaza, purpura, hiperpigmentacija kože, bulozne erupcije

<i>Rijetko:</i>	Akutna febrilna neutrofilna dermatitoza (Sweetov sindrom), promjena boje nokta, angioedem, vezikularni osip, multififormni eritem, leukocitoklastični vaskulitis, Stevens-Johnsonov sindrom, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP)
<i>Nepoznato:</i>	Sindrom palmoplantarne eritrodisezije*, lihenoidna keratoza*, lichen planus*, toksična epidermalna nekroliza*, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)*
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
<i>Vrlo često:</i>	Spazam mišića i grčevi, mišićno-koštana bol uključujući mialgiju <sup>9</sup> , artralgijsku bol u kostima <sup>10</sup>
<i>Često:</i>	Oticanje zglobova
<i>Manje često:</i>	Ukočenost zglobova i mišića
<i>Rijetko:</i>	Slabost mišića, artritis, rabdomioliza/miopatija
<i>Nepoznato:</i>	Avaskularna nekroza/nekroza kuka*, zastoj u rastu kod djece*
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</b>	
<i>Manje često:</i>	Bubrežna bol, hematurija, akutno zatajenje bubrega, povećana učestalost mokrenja
<i>Nepoznato:</i>	Kronično zatajenje bubrega
<b>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</b>	
<i>Manje često:</i>	Ginekomastija, erektilna disfunkcija, menoragija, nepravilne mjesečnice, poremećaj seksualne funkcije, bol u bradavicama, povećanje dojki, edem skrotuma
<i>Rijetko:</i>	Hemoragična cista žutog tijela/hemoragična cista jajnika
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
<i>Vrlo često:</i>	Retencija tekućine i edem, umor
<i>Često:</i>	Slabost, vrućica, anasarka, zimica, tresavica
<i>Manje često:</i>	Bol u prsnom košu, malaksalost
<b>Pretrage</b>	
<i>Vrlo često:</i>	Povećana tjelesna težina
<i>Često:</i>	Smanjena tjelesna težina
<i>Manje često:</i>	Povišen kreatinin u krvi, povišena kreatin-fosfokinaza u krvi, povišena laktat-dehidrogenaza u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi
<i>Rijetko:</i>	Povišena amilaza u krvi

\* Ove vrste reakcija zabilježene su uglavnom nakon stavljanja Imatinib medac u promet. To uključuje spontano prijavljivanje nuspojava, kao i ozbiljne štetne događaje iz trenutno provedenih ispitivanja, proširenih pristupnih programa za bolesnike, kliničkih farmakoloških studija i eksplorativnih studija u neodobrenim indikacijama. Budući da su te reakcije zabilježene u populaciji nepoznate veličine, nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost ili utvrditi uzročnu povezanost s izloženošću imatinibu.

- 1) Upala pluća je najčešće zabilježena u bolesnika s transformiranim KML-om i u bolesnika s GIST-om. Transformirani KML je stadij bolesti nakon njezine progresije iz kronične faze u ubrzanu fazu ili blastičnu krizu.
- 2) Glavobolja je bila najčešća u bolesnika s GIST-om.
- 3) Na temelju procjene bolesnik-godina, srčani događaji uključujući kongestivno zatajenje srca bili su češće uočeni u bolesnika s transformiranim KML-om, nego u bolesnika s kroničnim KML-om.
- 4) Crvenilo uz osjećaj vrućine je bilo najčešće u bolesnika s GIST-om, a krvarenje (hematomi, hemoragija) je bilo najčešće u bolesnika s GIST-om i u bolesnika s transformiranim KML-om (KML-ubrzanu fazu i KML-blastičnu krizu).
- 5) Pleuralni izljev je češće zabilježen u bolesnika s GIST-om i u bolesnika s transformiranim KML-om (KML-ubrzanu fazu i KML-blastičnu krizu), nego u bolesnika s kroničnim KML-om.

- 6+7) Bol u trbuhu i gastrointestinalno krvarenje najčešće su uočeni u bolesnika s GIST-om.
- 8) Zabilježeno je nekoliko smrtnih slučajeva zbog zatajenja jetre i nekroze jetre.
- 9) Nakon stavljanja lijeka u promet primijećena je mišićno-koštana bol koja se javlja tijekom liječenja imatinibom, kao i nakon prekida liječenja.
- 10) Mišićno-koštana bol i srodni događaji češće su uočeni u bolesnika s KML-om nego u bolesnika s GIST-om.
- 11) Smrtni slučajevi zabilježeni su u bolesnika s uznapređovalom bolešću, teškim infekcijama, teškom neutropenijom i drugim ozbiljnim popratnim stanjima.

Opis odabranih nuspojava:

Ponovna aktivacija hepatitisa B zabilježena je u vezi s inhibitorima BCR-ABL tirozin kinaze. U nekim je slučajevima došlo do akutnog zatajenja jetre ili fulminantnog hepatitisa što je dovelo do transplantacije jetre ili smrtnog ishoda (vidjeti dio 4.4).

### Abnormalne vrijednosti laboratorijskih testova

#### *Hematologija*

Kod KML-a, citopenije su, osobito neutropenija i trombocitopenija, bile stalni nalaz u svim ispitivanjima, s naznakom da je učestalost veća uz visoke doze  $\geq 750$  mg (ispitivanje faze I). Međutim, pojava citopenija također je jasno ovisila o fazi bolesti, kod čega je učestalost neutropenije 3. ili 4. stupnja (ABN  $< 1,0 \times 10^9/l$ ) i trombocitopenija (broj trombocita  $< 50 \times 10^9/l$ ) bila između 4 i 6 puta veća u blastičnoj krizi i ubrzanom fazi (59–64 % za neutropeniju i 44–63 % za trombocitopeniju) u usporedbi s novodijagnosticiranim bolesnicima u kroničnoj fazi KML-a (16,7 % neutropenija i 8,9 % trombocitopenija). U novodijagnosticiranoj kroničnoj fazi KML-a, neutropenija 4. stupnja (ABN  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) i trombocitopenija (broj trombocita  $< 10 \times 10^9/l$ ) zapažene su u 3,6 % odnosno  $< 1$  % bolesnika. Medijan trajanja neutropenijskih i trombocitopenijskih epizoda obično se kretao od 2 do 3 tjedna, odnosno od 3 do 4 tjedna. Te se epizode obično mogu liječiti ili smanjenjem doze ili prekidanjem liječenja imatinibom, no u rijetkim slučajevima mogu dovesti i do trajnog ukidanja liječenja.

U pedijatrijskih bolesnika s KML-om najčešće uočene toksičnosti bile su citopenije 3. ili 4. stupnja uključujući neutropeniju, trombocitopeniju i anemiju. One su se obično javljale unutar prvih nekoliko mjeseci terapije.

U ispitivanju s bolesnicima s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om, anemije 3. i 4. stupnja zabilježene su u 5,4 % odnosno 0,7 % bolesnika i mogle su biti povezane s gastrointestinalnim ili intratumorskim krvarenjem barem u nekih od tih bolesnika. Neutropenija 3. i 4. stupnja zapažena je u 7,5 % odnosno u 2,7 % bolesnika, a trombocitopenija 3. stupnja u 0,7 % bolesnika.

Trombocitopenija 4. stupnja nije nastupila niti u jednog bolesnika. Do smanjenja broja leukocita (WBC) i broja neutrofila uglavnom je došlo tijekom prvih šest tjedana terapije, a vrijednosti su nakon toga ostale relativno stabilne.

#### *Biokemija*

Veliko povišenje vrijednosti transaminaza ( $< 5$  %) ili bilirubina ( $< 1$  %) uočeno je u bolesnika s KML-om i obično je liječeno smanjenjem doze ili prekidom terapije (medijan trajanja tih epizoda bio je približno tjedan dana). Liječenje je trajno ukinuto zbog abnormalnih laboratorijskih vrijednosti jetre u manje od 1 % bolesnika s KML-om. U bolesnika s GIST-om (studija B2222), zapaženo je 6,8 % ALT (alanin-aminotransferaza) povišenja 3. ili 4. stupnja, kao i 4,8 % AST (aspartat-aminotransferaza) povišenja 3. ili 4. stupnja. Povišenje bilirubina bilo je ispod 3 %.

Bilo je slučajeva citolitičkog i kolestatskog hepatitisa i zatajenja jetre; neki su od njih završili smrtnim ishodom, uključujući jednog bolesnika na visokoj dozi paracetamola.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se

omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u Dodatku V.

## 4.9 Predoziranje

Iskustvo s dozama višim od preporučene terapijske doze je ograničeno. Zabilježeni su spontani i literaturni izolirani slučajevi predoziranja imatinibom.

U slučaju predoziranja, bolesnika treba promatrati i poduzeti odgovarajuće simptomatsko liječenje. Općenito, zabilježeni ishod u ovim slučajevima je bio „poboljšanje“ ili „oporavak“. Zabilježeni su sljedeći događaji s različitim rasponima doza:

### Populacija odraslih osoba

1200 mg do 1600 mg (trajanje je variralo između 1 do 10 dana): mučnina, povraćanje, proljev, osip, eritem, edem, oticanje, umor, mišićni spazam, trombocitopenija, pancitopenija, bol u trbuhu, glavobolja, smanjeni apetit.

1800 mg do 3200 mg (najviše 3200 mg na dan tijekom 6 dana): slabost, mialgija, povišenje vrijednosti kreatinin fosfokinaze, povišenje vrijednosti bilirubina, bol u trbuhu.

6400 mg (jednokratna doza): u literaturi je zabilježen jedan slučaj jednog bolesnika s mučninom, povraćanjem, bolovima u trbuhu, vrućicom, oticanjem lica, smanjenim brojem neutrofila, povišenjem vrijednosti transaminaza.

8 do 10 g (jednokratna doza): zabilježeni su povraćanje i bolovi u trbuhu.

### Pedijatrijska populacija

Kod jednog trogodišnjeg dječaka izloženog jednokratnoj dozi od 400 mg došlo je do povraćanja, proljeva i anoreksije, dok je kod drugog trogodišnjeg dječaka izloženog jednokratnoj dozi od 980 mg došlo do smanjenog broja leukocita i proljeva.

U slučaju predoziranja, potrebno je promatrati bolesnika i provoditi odgovarajuće suportivno liječenje.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: inhibitor protein kinaze, ATK oznaka: L01XE01

### Mehanizam djelovanja

Imatinib je mala molekula, inhibitor protein kinaze, koja potentno inhibira aktivnost Bcr-Abl tirozin kinaze (TK), kao i nekoliko TK receptora: Kit, receptor za faktor matičnih stanica (SCF, engl. stem cell factor) kodiran c-Kit protoonkogenom, receptore za diskoidinsku domenu (DDR1 i DDR2, engl. discoidin domain receptors), receptor za faktor stimulacije kolonija (CSF-1R, engl. colony stimulating factor receptor) te alfa i beta receptore za faktor rasta koji potječe od trombocita (PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Imatinib može također inhibirati i stanične događaje posredovane aktivacijom tih receptorskih kinaza.

### Farmakodinamički učinci

Imatinib je inhibitor protein kinaze koji snažno inhibira Bcr-Abl tirozin kinazu na *in vitro*, staničnom te *in vivo* nivou. Supstancija selektivno inhibira proliferaciju te inducira apoptozu u Bcr-Abl pozitivnim staničnim linijama, kao i u svježim leukemijskim stanicama osoba koje boluju od kronične mijeloične leukemije (KML) s pozitivnim Philadelphia kromosomom i od akutne limfoblastične



leukemije (ALL).

Supstancija pokazuje *in vivo* antitumorsko djelovanje kao samostalni agens na životinjskim modelima u kojima se koriste Bcr-Abl pozitivne tumorske stanice.

Imatinib je također inhibitor receptorskih tirozin kinaza za faktor rasta koji potječe od trombocita (PDGF), PDGF-R, i za faktor matičnih stanica (SCF), c-Kit, te inhibira stanične događaje do kojih dolazi posredstvom PDGF-a i SCF-a. U patogenezu MDS/MPD-a, HES/KEL-a i DFSP-a uključena je ili konstitutivna aktivacija receptora za PDGF ili Abl protein-tirozin kinaza koja nastaje kao posljedica fuzije pri čemu se javljaju različiti partnerski proteini ili konstitutivno stvaranje PDGF-a. Imatinib inhibira signaliziranje i proliferaciju stanica izazvanu nepravilno reguliranom aktivnošću PDGFR-a i Abl kinaze.

#### Klinička ispitivanja kod kronične mijeloične leukemije

Učinkovitost imatiniba temelji se na općim hematološkim i citogenetskim stopama odgovora i preživljenju bez progresije. Ne postoje kontrolirana ispitivanja koja demonstriraju kliničku korist, kao što je poboljšanje simptoma povezanih s bolešću ili povećano preživljenje.

Jedno veliko, internacionalno, otvoreno, nekontrolirano ispitivanje faze II provedeno je u bolesnika s KML-om s pozitivnim Philadelphia (Ph+) kromosomom u fazi blastične krize bolesti. U kliničkom ispitivanju, 38 % bolesnika bilo je u dobi  $\geq 60$  godina, a 12 % bolesnika bilo je u dobi  $\geq 70$  godina.

Osim toga, pedijatrijski bolesnici liječeni su u dva ispitivanja faze I i jednom ispitivanju faze II.

*Mijeloična blastična kriza:* u ispitivanje je uključeno 260 bolesnika s mijeloičnom blastičnom krizom. Njih je 95 (37 %) prethodno primilo kemoterapiju zbog liječenja bilo ubrzanе faze, bilo blastične krize („prethodno liječeni bolesnici“), a 165 (63 %) ispitanika nije („neliječeni bolesnici“). Kod prvih 37 bolesnika liječenje je započelo s dozom od 400 mg, protokol je naknadno promijenjen tako da je dozvoljavao veće doziranje, pa je ostalih 223 bolesnika započelo s dozom od 600 mg.

Primarna varijabla djelotvornosti bila je stopa hematološkog odgovora koja je zabilježena ili kao potpuni hematološki odgovor, bez dokaza leukemije (tj. klirens blasta iz koštane srži i krvi, ali bez potpunog oporavka periferne krvi kao kod potpunih odgovora), ili kao vraćanje na kroničnu fazu KML-a. U tom je ispitivanju 31 % bolesnika postiglo hematološki odgovor (36 % u skupini prethodno neliječenih bolesnika i 22 % u skupini prethodno liječenih bolesnika). Stopa odgovora također je bila viša u bolesnika koji su liječeni dozom od 600 mg (33 %) u usporedbi s bolesnicima koji su liječeni s 400 mg (16 %,  $p=0,0220$ ). Trenutna procjena medijana vrijednosti preživljenja prethodno neliječenih i liječenih bolesnika iznosila je 7,7, odnosno 4,7 mjeseci.

**Tablica 2    Odgovor u ispitivanju KML-a u odraslih**

	Studija 0102 38-mjesečni podaci Mijeloična blastična kriza (n=260)
	% bolesnika (CI <sub>95%</sub> )
Hematološki odgovor <sup>1</sup>	31 % (25,2-36,8)
Potpuni hematološki odgovor (CHR)	8 %
Nema dokaza leukemije (NEL)	5 %
Vraćanje na kroničnu fazu (RTC)	18 %
Veliki citogenetski odgovor <sup>2</sup>	15 % (11,2-20,4)
Potpuni (Potvrđeni <sup>3</sup> ) [95 % CI]	7 % (2 %) [0,6-4,4]

Djelomični	8 %
<p><sup>1</sup> <b>Kriteriji hematološkog odgovora (svi se odgovori moraju potvrditi nakon ≥4 tjedna):</b>  <b>CHR:</b> Studija 0102 [ABN ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l, trombociti ≥100 x 10<sup>9</sup>/l, nema blasta u krvi, blasti u KS &lt;5 % i nema ekstramedularne bolesti]  <b>NEL:</b> Isti kriteriji kao za CHR, ali je ABN ≥1 x 10<sup>9</sup>/l, a trombociti ≥20 x 10<sup>9</sup>/l  <b>RTC:</b> &lt;15 % blasta u KS i PK, &lt;30 % blasta+promijelocita u KS i PK, &lt;20 % bazofila u PK, nema ekstramedularne bolesti osim u slezeni i jetri.  KS = koštana srž, PK = periferna krv</p> <p><sup>2</sup> <b>Kriteriji citogenetskog odgovora:</b>  Veliki odgovor je kombinacija potpunih i djelomičnih odgovora: potpuni (0 % Ph+ metafaza), djelomični (1-35 %)</p> <p><sup>3</sup> Potpuni citogenetski odgovor potvrđen drugom citogenetskom procjenom koštane srži koja je provedena najmanje jedan mjesec nakon početnog ispitivanja koštane srži.</p>	

*Limfatična blastična kriza:* u ispitivanja faze I uključen je ograničeni broj bolesnika (n=10). Stopa hematološkog odgovora bila je 70 % uz trajanje od 2 do 3 mjeseca.

*Pedijatrijski bolesnici:* u ispitivanje faze I s povišenjem doze, uključeno je ukupno 26 pedijatrijskih bolesnika u dobi <18 godina bilo s kroničnom fazom KML-a (n=11), bilo s KML-om u blastičnoj krizi ili Ph+ akutnim leukemijama (n=15). To je bila populacija bolesnika koja je ranije intenzivno liječena, budući da ih je 46 % ranije primilo transplantaciju koštane srži (BMT), a 73 % kemoterapiju s više lijekova. Bolesnici su liječeni dozama imatiniba od 260 mg/m<sup>2</sup>/dan (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup>/dan (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup>/dan (n=7), te 570 mg/m<sup>2</sup>/dan (n=5). Od 9 bolesnika s kroničnom fazom KML-a i raspoloživim citogenetskim podacima, 4 (44 %) i 3 (33 %) je postiglo potpuni, odnosno djelomični citogenetski odgovor, za stopu MCyR-a od 77 %.

Ukupno 51 pedijatrijski bolesnik s novodijagnosticiranim i neliječenim KML-om u kroničnoj fazi uključen je u otvoreno, multicentrično, ispitivanje faze II s jednim krakom. Bolesnici su liječeni s 340 mg/m<sup>2</sup>/dan imatiniba, bez prekida, u odsutnosti toksičnosti vezane uz dozu. Liječenje imatinibom izazvalo je brzi odgovor u novodijagnosticiranih pedijatrijskih KML bolesnika s CHR-om od 78 % nakon 8 tjedana terapije. Visoka stopa CHR-a praćena je razvojem potpunog citogenetskog odgovora (CCyR) od 65 % što je usporedivo s rezultatima dobivenim u odraslih. Osim toga, djelomični citogenetski odgovor (PCyR) uočen je u 16 %, a veliki citogenetski odgovor (MCyR) u 81 %. Većina bolesnika koja je postigla CCyR razvila je CCyR između 3 i 10 mjeseci, uz medijan vremena do odgovora od 5,6 mjeseci temeljeno na Kaplan-Meierovoj procjeni.

Europska Agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka imatinib u svim podskupinama pedijatrijske populacije s kroničnom mijeloičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (bcr-abl translokacija) (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

#### Klinička ispitivanja kod Ph+ ALL-a

*Novodijagnosticirani Ph+ ALL:* U kontroliranom ispitivanju (ADE10) imatiniba u odnosu na kemoterapiju u 55 novodijagnosticiranih bolesnika u dobi od 55 godina i više, imatinib korišten samostalno izazvao je značajno višu stopu potpunog hematološkog odgovora nego kemoterapija (96,3 % u odnosu na 50 %; p=0,0001). Kada je terapija imatinibom primijenjena bolesnicima koji nisu odgovarali ili su slabo odgovarali na kemoterapiju, 9 od 11 bolesnika (81,8 %) postiglo je potpuni hematološki odgovor. Ovaj klinički učinak povezan je s većim smanjenjem u bcr-abl transkripciji u bolesnika liječenih imatinibom, nego u kraku koji je primao kemoterapiju, nakon 2 tjedna terapije (p=0,02). Svi su bolesnici primili imatinib i konsolidacijsku kemoterapiju (vidjeti tablicu 3) nakon indukcije, a razine bcr-abl transkripcije bile su identične u dva kraka nakon 8 tjedana. Kao što se očekivalo na temelju dizajna studije, nije uočena razlika u trajanju remisije, preživljenju bez bolesti ili ukupnom preživljenju, premda su bolesnici s potpunim molekularnim

odgovorom i s minimalnom rezidualnom bolešću imali bolji ishod u smislu dužine remisije ( $p=0,01$ ) i preživljenja bez bolesti ( $p=0,02$ ).

Rezultati uočeni u populaciji od 211 novodijagnosticiranih Ph+ ALL bolesnika u četiri nekontrolirana klinička ispitivanja (AAU02, ADE04, AJP01 i AUS01) su u skladu s rezultatima opisanim gore. Imatinib u kombinaciji s induksijskom kemoterapijom (vidjeti tablicu 3) rezultira postizanjem stope potpunog hematološkog odgovora od 93 % (147 od 158 procijenjenih bolesnika) i stope velikog citogenetskog odgovora od 90 % (19 od 21 procijenjenog bolesnika). Potpuni molekularni odgovor postignut je u 48 % (49 od 102 procijenjena bolesnika). Preživljenje bez bolesti (DFS) i ukupno preživljenje (OS) stalno premašuju 1 godinu te su superiorni nad prethodnim kontrolama (DFS  $p<0,001$ ; OS  $p<0,0001$ ) u dva ispitivanja (AJP01 i AUS01).

**Tablica 3 Režim kemoterapije korišten u kombinaciji s imatinibom**

<b>Studija ADE10</b>	
Predfaza	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> peroralno, dani 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekalno, dan 1
Indukcija remisije	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> peroralno, dani 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dani 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0,5 h), dani 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) dan 1; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 22-25, 29-32
Konsolidacijska terapija I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), dani 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> peroralno, dani 1-20
Konsolidacijska terapija II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), dani 1-5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), dani 1-5
<b>Studija AAU02</b>	
Indukcijska terapija ( <i>de novo</i> Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 1-3, 15-16; VCR 2 mg ukupna doza i.v., dani 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 1, 8; prednizon 60 mg/m <sup>2</sup> peroralno, dani 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> peroralno, 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 <sup>2</sup> /12 h i.v. (3 h), dani 1-4; mitoksantron 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. dani 3-5; MTX 15 mg intratekalno, dan 1; metilprednizolon 40 mg intratekalno, dan 1
<b>Studija ADE04</b>	
Predfaza	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> peroralno, dani 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 3-5; MTX 15 mg intratekalno, dan 1
Indukcijska terapija I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> peroralno, dani 1-5; VCR 2 mg i.v., dani 6, 13, 20; daunorubicin 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 6-7, 13-14
Indukcijska terapija II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), dani 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), dani 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> peroralno, dani 26-46
Konsolidacijska terapija	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> peroralno, dani 1-5; vindezin 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., dan 1;

	MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), dan 1; etopozid 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) dani 4-5; Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, svakih 12 h), dan 5
<b>Studija AJP01</b>	
Indukcijska terapija	CP 1,2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h), dan 1; daunorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), dani 1-3; vinkristin 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 1, 8, 15, 21; prednizolon 60 mg/m <sup>2</sup> /dan peroralno
Konsolidacijska terapija	Izmjenični tijek kemoterapije: visoka doza kemoterapije s MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), dan 1, i Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (svakih 12 h), dani 2-3, kroz 4 ciklusa
Održavanje	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., dan 1; prednizolon 60 mg/m <sup>2</sup> peroralno, dani 1-5
<b>Studija AUS01</b>	
Indukcijsko-konsolidacijska terapija	Hiper-CVAD režim: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, svakih 12 h), dani 1-3; vinkristin 2 mg i.v., dani 4, 11; doksorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), dan 4; DEX 40 mg/dan na dane 1-4 i 11-14, izmjenjivano s MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), dan 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 h, svakih 12 h), dani 2-3 (ukupno 8 ciklusa)
Održavanje	VCR 2 mg i.v. mjesečno tijekom 13 mjeseci; prednizolon 200 mg peroralno, 5 dana na mjesec tijekom 13 mjeseci
Svi režimi liječenja uključuju primjenu steroida radi CNS profilakse.	
Ara-C: citozin arabinozid; CP: ciklofosamid; DEX: deksametazon; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: tenipozid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenski	

*Pedijatrijski bolesnici:* U ispitivanju I2301 ukupno 93 djece, adolescenata i mladih odraslih osoba (u dobi od 1 do 22 godine) s Ph+ ALL-om bilo je uključeno u otvoreno, multicentrično, sekvencijsko kohortno, nerandomizirano ispitivanje faze III u kojem su primali imatinib (340 mg/m<sup>2</sup>/dan) u kombinaciji s intenzivnom kemoterapijom nakon indukcijskog liječenja. Imatinib je povremeno primjenjivan u kohortama 1-5, uz progresivno produljenje i raniji početak primjene imatiniba od jedne do druge kohorte, pri čemu je kohorta 1 primala najmanji intenzitet, a kohorta 5 najveći intenzitet imatiniba (najdulje trajanje u danima kontinuiranog uzimanja dnevne doze imatiniba tijekom prvih ciklusa kemoterapije). Stalna svakodnevna izloženost imatinibu u ranoj fazi liječenja u kombinaciji s kemoterapijom dovela je u bolesnika iz kohorte 5 (n=50) do poboljšanja stope 4-godišnjeg preživljenja bez događaja (EFS) u usporedbi s bolesnicima iz kontrolne kohorte (n=120), koji su primali standardnu kemoterapiju bez imatiniba (69,6 % u odnosu na 31,6 %). Procijenjeno 4-godišnje ukupno preživljenje u bolesnika u kohorti 5 bilo je 83,6 % u usporedbi s 44,8 % u kontrolnoj kohorti. Od 50 bolesnika u kohorti 5, 20 (40 %) ih je primilo transplantirane hematopoetske matične stanice.

**Tablica 4 Režim kemoterapije primijenjen u kombinaciji s imatinibom u ispitivanju I2301**

Konsolidacijska terapija 1 (3 tjedna)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /doza svaka 3 sata x 8 doza/dan, i.v.): dani 1-5 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 6-15 ili do porasta ABN >1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti i.t. metotreksat (prilagođeno dobi): SAMO dan 1 Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dan 8, 15
Konsolidacijska terapija 2 (3 tjedna)	Metotreksat (5 g/m <sup>2</sup> kroz 24 sata, i.v.): dan 1 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> u 36. satu, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. ili p.o. svakih

	<p>6 sati x 6 doza)iii: dani 2 i 3 Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dan 1 ARA-C (3 g/m<sup>2</sup>/doza svakih 12 sati x 4, i.v.): dani 2 i 3 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 4-13 ili do porasta ABN &gt;1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti</p>
Reindukcijska terapija 1 (3 tjedan)	<p>VCR (1,5 mg/m<sup>2</sup>/dan, i.v.): dani 1, 8, i 15 DAUN (45 mg/m<sup>2</sup>/dan bolus, i.v.): dani 1 i 2 CPM (250 mg/m<sup>2</sup>/doza svakih 12 sati x 4 doze, i.v.): dani 3 i 4 PEG-ASP (2500 IU/m<sup>2</sup>, i.m.): dan 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 5-14 ili do porasta ABN &gt;1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 15 DEX (6 mg/m<sup>2</sup>/dan, p.o.): dani 1-7 i 15-21</p>
Intenzifikacijska terapija 1 (9 tjedana)	<p>Metotreksat (5 g/m<sup>2</sup> kroz 24 sata, i.v.): dani 1 i 15 Leucovorin (75 mg/m<sup>2</sup> u 36. satu, i.v.; 15 mg/m<sup>2</sup> i.v. ili p.o. svakih 6 sati x 6 doza)iii: dani 2, 3, 16 i 17 Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 22 VP-16 (100 mg/m<sup>2</sup>/dan, i.v.): dani 22-26 CPM (300 mg/m<sup>2</sup>/dan, i.v.): dani 22-26 MESNA (150 mg/m<sup>2</sup>/dan, i.v.): dani 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 27-36 ili do porasta ABN &gt;1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti ARA-C (3 g/m<sup>2</sup>, svakih 12 sati, i.v.): dani 43, 44 L-ASP (6000 IU/m<sup>2</sup>, i.m.): dan 44</p>
Reindukcijska terapija 2 (3 tjedna)	<p>VCR (1,5 mg/m<sup>2</sup>/dan, i.v.): dani 1, 8 i 15 DAUN (45 mg/m<sup>2</sup>/dan bolus, i.v.): dani 1 i 2 CPM (250 mg/m<sup>2</sup>/doza svakih 12 sati x 4 doze, i.v.): dani 3 i 4 PEG-ASP (2500 IU/m<sup>2</sup>, i.m.): dan 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 5-14 ili do porasta ABN &gt;1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 15 DEX (6 mg/m<sup>2</sup>/dan, p.o.): dani 1-7 i 15-21</p>
Intenzifikacijska terapija 2 (9 tjedana)	<p>Metotreksat (5 g/m<sup>2</sup> kroz 24 sata, i.v.): dani 1 i 15 Leucovorin (75 mg/m<sup>2</sup> u 36. satu, i.v.; 15 mg/m<sup>2</sup> i.v. ili p.o. svakih 6 sati x 6 doza)iii: dani 2, 3, 16 i 17 Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 22 VP-16 (100 mg/m<sup>2</sup>/dan, i.v.): dani 22-26 CPM (300 mg/m<sup>2</sup>/dan, i.v.): dani 22-26 MESNA (150 mg/m<sup>2</sup>/dan, i.v.): dani 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 27-36 ili do porasta ABN &gt;1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti ARA-C (3 g/m<sup>2</sup>, svakih 12 sati, i.v.): dani 43, 44 L-ASP (6000 IU/m<sup>2</sup>, i.m.): dan 44</p>
Održavanje (8-tjedni ciklusi) Ciklusi 1–4	<p>MTX (5 g/m<sup>2</sup> kroz 24 sata, i.v.): dan 1 Leucovorin (75 mg/m<sup>2</sup> u 36. satu, i.v.; 15 mg/m<sup>2</sup> i.v. ili p.o. svakih 6 sati x 6 doza)iii: dani 2 i 3 Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1, 29 VCR (1,5 mg/m<sup>2</sup>, i.v.): dani 1, 29 DEX (6 mg/m<sup>2</sup>/dan, p.o.): dani 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m<sup>2</sup>/dan, p.o.): dani 8-28 Metotreksat (20 mg/m<sup>2</sup>/tjedan, p.o.): dani 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m<sup>2</sup>, i.v.): dani 29-33 CPM (300 mg/m<sup>2</sup>, i.v.): dani 29-33</p>

	MESNA i.v.: dani 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 34-43
Održavanje (8-tjedni ciklusi) Ciklus 5	Kranijalna iradijacija (samo blok br. 5) 12 Gy u 8 frakcija za sve bolesnike koji imaju CNS1 i CNS2 u trenutku dijagnoze 18 Gy u 10 frakcija za bolesnike koji imaju CNS3 u trenutku dijagnoze VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dan, p.o.): dani 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /dan, p.o.): dani 11-56 (Uskratiti 6-MP tijekom 6-10 dana kranijalne iradijacije dana 1, ciklusa 5. Započeti 6-MP 1. dana nakon završetka kranijalne iradijacije.) Metotreksat (20 mg/m <sup>2</sup> /tjedan, p.o.): dani 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Održavanje (8-tjedni ciklusi) Ciklusi 6-12	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dan, p.o.): dani 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /dan, p.o.): dani 1-56 Metotreksat (20 mg/m <sup>2</sup> /tjedan, p.o.): dani 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = faktor stimulacije rasta granulocita, VP-16 = etopozid, MTX = metotreksat, i.v. = intravenski, s.c. = potkožno, i.t. = intratekalno, p.o. = peroralno, i.m. = u mišić, ARA-C = citarabin, CPM = ciklofosfamid, VCR = vinkristin, DEX = deksametazon, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, *E. Coli* L-ASP = L-asparaginaza, PEG-ASP = PEG asparaginaza, MESNA = natrijev 2-merkaptotetan sulfonat, iii = ili dok vrijednost MTX-a ne bude <0,1 µM, Gy = Gray

Ispitivanje AIT07 bilo je multicentrično, otvoreno, randomizirano ispitivanje faze II/III u kojem je sudjelovalo 128 bolesnika (od 1 do <18 godina) liječenih imatinibom u kombinaciji s kemoterapijom. Podaci o sigurnosti primjene iz ovog ispitivanja u skladu su sa sigurnosnim profilom imatiniba u bolesnika s Ph+ ALL-om.

*Recidivirajući ili refraktorni Ph+ ALL:* Kada je imatinib samostalno korišten u bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim Ph+ ALL-om, rezultirao je s odgovorom u 53 od 411 procijenjenih bolesnika, sa stopom hematološkog odgovora od 30 % (9 % potpuni) i stopom većeg citogenetskog odgovora od 23 %. (Napomena, od 411 bolesnika, 353 je liječeno u proširenom pristupnom programu bez prikupljenih podataka o primarnom odgovoru.) Medijan vremena do progresije u ukupnoj populaciji od 411 bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim Ph+ ALL-om kretao se od 2,6 do 3,1 mjesec, a medijan ukupnog preživljenja kod 401 procijenjenog bolesnika kretao se od 4,9 do 9 mjeseci. Podaci su bili slični kada su ponovno analizirani kako bi uključili samo one bolesnike u dobi od 55 godina ili starije.

### Klinička ispitivanja kod MDS/MPD-a

Iskustvo s imatinibom u ovoj indikaciji vrlo je ograničeno i temelji se na hematološkom i citogenetskom odgovoru. Ne postoje kontrolirana ispitivanja koja pokazuju kliničku korist ili povećano preživljenje. Provedeno je jedno otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze II (studija B2225) za ispitivanje imatiniba u raznim populacijama bolesnika koji pate od bolesti opasnih po život povezanih s Abl, Kit ili PDGFR protein tirozin kinazama. Ovo je kliničko ispitivanje uključivalo 7 bolesnika s MDS/MPD-om koji su liječeni imatinibom od 400 mg na dan. Tri bolesnika imala su potpuni hematološki odgovor (CHR), a jedan bolesnik je imao djelomičan hematološki odgovor (PHR). U vrijeme početne analize, kod tri od četiri bolesnika s utvrđenom PDGFR preraspodjelom gena razvio se hematološki odgovor (2 CHR i 1 PHR). Dob tih bolesnika se kretala od 20 do 72 godine.

Proveden je opservacijski registar (ispitivanje L2401) da bi se prikupili podaci o dugoročnoj sigurnosti primjene i djelotvornosti u bolesnika s mijeloproliferativnim novotvorinama s PDGFR- $\beta$  preraspodjelom, a koji su liječeni Imatinib medacom. 23 bolesnika uključena u ovaj registar primala su Imatinib medac s medijanom dnevne doze od 264 mg (raspon: 100 do 400 mg) i medijanom vremena trajanja od 7,2 godine (raspon od 0,1 do 12,7 godina). Zbog opservacijske prirode ovog registra, podaci hematološke, citogenetske i molekularne procjene bili su dostupni za 22, 9 odnosno 17 od 23 uključena bolesnika. Uz konzervativnu pretpostavku da bolesnici kod kojih nedostaju podaci nisu odgovorili na terapiju, CHR je zabilježen u 20/23 (87%) bolesnika, CCyR u 9/23 (39,1%) bolesnika odnosno MR (engl. *molecular response*) u 11/23 (47,8%) bolesnika. Kad se stopa odgovora računa u bolesnika s barem jednom valjanom procjenom, stopa odgovora za CHR, CCyR i MR bila je 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) odnosno 11/17 (64,7%).

Osim toga, dodatnih 24 bolesnika s MDS/MPD-om je zabilježeno u 13 publikacija. 21 bolesnik je liječen imatinibom od 400 mg na dan, dok su preostala 3 bolesnika primala niže doze. U jedanaest bolesnika otkrivene su preraspodjele PDGFR gena, od kojih je 9 postiglo CHR, a 1 PHR. Dob tih bolesnika kretala se od 2 do 79 godina. U nedavnoj publikaciji, novije informacije o 6 od tih 11 bolesnika otkrile su da su svi ti bolesnici ostali u citogenetskoj remisiji (raspon 32-38 mjeseci). Ista publikacija je objavila i podatke dugotrajnog praćenja od 12 MDS/MPD bolesnika s preraspodjelom PDGFR gena (5 bolesnika iz studije B2225). Ti su bolesnici primali imatinib za medijan od 47 mjeseci (raspon 24 dana – 60 mjeseci). U 6 od tih bolesnika praćenje sada premašuje 4 godine. Jedanaest bolesnika postiglo je brzi CHR; deset je imalo potpun nestanak citogenetskih abnormalnosti te smanjenje ili nestanak fuzijskih transkripcija mjereno RT-PCR-om. Hematološki i citogenetski odgovori su se održali za medijan od 49 mjeseci (raspon 19-60), odnosno 47 mjeseci (raspon 16-59). Ukupno preživljenje iznosi 65 mjeseci od dijagnoze (raspon 25-234). Primjena imatiniba bolesnicima bez genetske translokacije obično ne rezultira poboljšanjem.

Nema kontroliranih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s MDS/MPD-om. U 4 publikacije zabilježeno je pet (5) bolesnika s MDS/MPD-om povezanim s preraspodjelom gena za PDGFR. Dob tih bolesnika bila je u rasponu od 3 mjeseca do 4 godine, a imatinib se primjenjivao u dozi od 50 mg na dan ili dozama u rasponu od 92,5 do 340 mg/m<sup>2</sup> na dan. Svi su bolesnici postigli potpuni hematološki odgovor, citogenetski odgovor i/ili klinički odgovor.

### Klinička ispitivanja kod HES/KEL-a

Provedeno je jedno otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze II (studija B2225) za ispitivanje imatiniba u raznim populacijama bolesnika koji pate od bolesti opasnih po život povezanih s Abl, Kit ili PDGFR protein tirozin kinazama. U tom kliničkom ispitivanju, 14 bolesnika s HES/KEL-om liječeno je imatinibom od 100 mg do 1000 mg na dan. Dodatnih 162 bolesnika s HES/KEL-om, zabilježenih u 35 objavljenih prikaza slučajeva i serija slučajeva, primalo je imatinib u dozama od 75 mg do 800 mg na dan. Citogenetske abnormalnosti su procijenjene u 117 od ukupne populacije od 176 bolesnika. U 61 od tih 117 bolesnika identificirana je FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fuzijska kinaza. Dodatna četiri HES bolesnika su otkrivena kao FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -pozitivni u druga 3 objavljenja

slučaja. Svih 65 bolesnika s pozitivnom FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fuzijskom kinazom postiglo je CHR održan mjesecima (raspon od 1+ do 44+ mjeseci izostavljen u trenutku izvještavanja). Kao što je zabilježeno u nedavnoj publikaciji, 21 od tih 65 bolesnika također je postigao potpunu molekularnu remisiju s medijanom praćenja od 28 mjeseci (raspon 13-67 mjeseci). Dob tih bolesnika kretala se od 25 do 72 godine. Dodatno, ispitivači su u prikazima slučajeva zabilježili i poboljšanja u simptomatologiji i drugim abnormalnostima disfunkcije organa. Poboljšanja su zabilježena u srčanom, živčanom, koži/potkožnom tkivu, dišnom/prsištu/sredoprslju, mišićno-koštanom/vezivnom tkivu/krvožilnom i probavnom organskom sustavu.

Nema kontroliranih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s HES/KEL-om. U 3 publikacije zabilježena su tri (3) bolesnika s HES-om i KEL-om povezanim s preraspodjelom gena za PDGFR. Dob tih bolesnika bila je u rasponu od 2 do 16 godina, a imatinib se primjenjivao u dozi od 300 mg/m<sup>2</sup> na dan ili u dozama u rasponu od 200 do 400 mg na dan. Svi su bolesnici postigli potpuni hematološki odgovor, potpuni citogenetski odgovor i/ili potpuni molekularni odgovor.

#### Klinička ispitivanja kod DFSP-a

Provedeno je jedno otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze II (studija B2225) koje je uključivalo 12 bolesnika s DFSP-om liječenih imatinibom od 800 mg na dan. Dob bolesnika s DFSP-om kretala se od 23 do 75 godina; DFSP je bio metastazirajući, lokalno recidivirajući nakon inicijalnog resekcijskog kirurškog zahvata te nije smatran podobnim za dodatni resekcijski kirurški zahvat u trenutku uključivanja u studiju. Primarni dokaz djelotvornosti temeljio se na objektivnim stopama odgovora. Od 12 uključenih bolesnika 9 je imalo odgovor, jedan potpuni, a 8 djelomični. Tri bolesnika s djelomičnim odgovorom su kasnije postigla stanje bez bolesti uz pomoć kirurškog zahvata. Medijan trajanja terapije u studiji B2225 iznosio je 6,2 mjeseca, s maksimalnim trajanjem od 24,3 mjeseca. U 5 objavljenih prikaza slučajeva zabilježeno je dodatnih 6 bolesnika s DFSP-om liječenih imatinibom, s rasponom dobi od 18 mjeseci do 49 godina. Odrasli bolesnici navedeni u objavljenoj literaturi liječeni su ili s 400 mg (4 slučaja) ili s 800 mg (1 slučaj) imatiniba na dan. Pedijatrijski bolesnici primali su 400 mg/m<sup>2</sup> na dan, kasnije je doza povećana na 520 mg/m<sup>2</sup> na dan. Pet (5) bolesnika je imalo odgovor, 3 potpuni i 2 djelomični. Medijan trajanja liječenja u objavljenoj literaturi kretao se između 4 tjedna i više od 20 mjeseci. Translokacija t(17:22)[(q22;q13)], ili njezin genski proizvod, bila je prisutna kod gotovo svih bolesnika koji su odgovorili na liječenje imatinibom.

Nema kontroliranih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s DFSP-om. U 3 publikacije zabilježeno je pet (5) bolesnika s DFSP-om i preraspodjelom gena za PDGFR. Dob tih bolesnika bila je u rasponu od novorođenačke do 14 godina, a imatinib se primjenjivao u dozi od 50 mg na dan ili u dozama u rasponu od 400 do 520 mg/m<sup>2</sup> na dan. Svi su bolesnici postigli djelomičan i/ili potpun odgovor.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

### Farmakokinetika imatiniba

Farmakokinetika imatiniba ocijenjena je na rasponu doziranja od 25 do 1000 mg. Farmakokinetički profili u plazmi analizirani su 1. dan te ili 7. dan ili 28. dan, a do toga su vremena koncentracije u plazmi postigle stanje dinamičke ravnoteže.

### Apsorpcija

Srednja apsolutna bioraspoloživost za imatinib iznosi 98 %. Između bolesnika postojala je velika varijabilnost u AUC razinama imatiniba u plazmi nakon jedne peroralne doze. Kada im je doza dana uz obrok s velikim sadržajem masti, brzina apsorpcije imatiniba se minimalno smanjila (11 % smanjenje vrijednosti C<sub>max</sub> i produženje t<sub>max</sub> za 1,5 h), uz malo smanjenje AUC vrijednosti (7,4 %) u usporedbi kod stanja natašte. Učinak prethodnog gastrointestinalnog kirurškog zahvata na apsorpciju imatiniba nije ispitan.



### Distribucija

Kod klinički značajnih koncentracija imatiniba vezanje na proteine plazme bilo je oko 95 % na temelju *in vitro* pokusa, uglavnom na albumin i  $\alpha$ -kiselu glikoprotein, uz slabo vezanje na lipoproteine.

### Biotransformacija

Glavni metabolit u cirkulaciji u ljudi je N-demetilirani piperazinski derivat, koji je po *in vitro* potentnosti sličan roditeljskoj tvari. Utvrđeno je da AUC za taj metabolit u plazmi iznosi samo 16 % AUC-a imatiniba. Vezanje N-demetiliranog metabolita na proteine plazme slično je onom roditeljske tvari.

Imatinib i N-demetil metabolit zajedno su bili odgovorni za oko 65 % cirkulirajuće radioaktivnosti ( $AUC_{(0-48h)}$ ). Preostala se cirkulirajuća radioaktivnost sastojala od određenog broja manje važnih metabolita.

*In vitro* rezultati su pokazali da je CYP3A4 bio glavni humani P450 enzim koji katalizira biotransformaciju imatiniba. Od skupine potencijalnih lijekova za istodobnu primjenu (acetaminofen, aciklovir, alopurinol, amfotericin, citarabin, eritromicin, flukonazol, hidroksiureja, norfloksacin, penicilin V) samo su eritromicin ( $IC_{50}$  50  $\mu$ M) i flukonazol ( $IC_{50}$  118  $\mu$ M) pokazali da inhibiraju metabolizam imatiniba što bi moglo biti klinički značajno (vidjeti dio 4.5).

Pokazalo se da je imatinib *in vitro* kompetitivni inhibitor supstrata markera za CYP2C9, CYP2D6 i CYP3A4/5.  $K_i$  vrijednosti u jetrenim mikrosomima čovjeka bile su 27, 7,5, odnosno 7,9  $\mu$ mol/l. Maksimalne koncentracije imatiniba u plazmi bolesnika iznose 2-4  $\mu$ mol/l pa je prema tome moguća inhibicija metabolizma istodobno primijenjenih lijekova, koji se odvija posredstvom CYP2D6 i/ili CYP3A4/5. Imatinib nije ometao biotransformaciju 5-fluorouracila, ali je inhibirao metabolizam paklitaksela, što je bila posljedica kompetitivne inhibicije CYP2C8 ( $K_i = 34,7$   $\mu$ M). Ta  $K_i$  vrijednost je daleko viša nego što su očekivane razine imatiniba u plazmi bolesnika, pa se prema tome ne očekuje nikakva interakcija nakon istodobne primjene bilo 5-fluorouracila bilo paklitaksela i imatiniba.

### Eliminacija

Na temelju izlučivanja spoja(eva) nakon oralne,  $^{14}$ C-označene doze imatiniba, oko 81 % doze izlučilo se u roku od 7 dana u stolici (68 % doze) i mokraći (13 % doze). Na nepromijenjeni imatinib otpadalo je 25 % doze (5 % mokraća, 20 % stolica), dok su ostalo bili metaboliti.

### Farmakokinetika u plazmi

Nakon peroralne primjene u zdravih dobrovoljaca,  $t_{1/2}$  bilo je oko 18 h, što navodi na zaključak da je doziranje jedanput na dan primjereno. Povećanje srednje AUC vrijednosti uz povećanje doze bilo je linearno i proporcionalno prema dozi u rasponu od 25-1000 mg imatiniba nakon peroralne primjene. Nije bilo promjene kinetike imatiniba nakon ponovljenog doziranja, a akumulacija je bila 1,5-2,5 puta veća u stanju dinamičke ravnoteže kada je lijek doziran jednom na dan.

### Farmakokinetika populacije

Na temelju analize farmakokinetike populacije u KML bolesnika, učinak dobi na volumen raspodjele bio je malen (povećanje od 12 % u bolesnika u dobi >65 godina). Smatra se da ta promjena nije klinički značajna. Učinak tjelesne težine na klirens imatiniba takav je da se za bolesnika koji teži 50 kg očekuje da će srednji klirens biti 8,5 l/h, dok će se za bolesnika od 100 kg klirens povećati na 11,8 l/h. Za ove se promjene smatra da nisu dovoljne da bi opravdale prilagođavanje doze na temelju kilograma tjelesne težine. Spol nema učinka na kinetiku imatiniba.

### Farmakokinetika u pedijatrijskih bolesnika

Kao i u odraslih bolesnika, imatinib se brzo apsorbira nakon peroralne primjene u pedijatrijskih bolesnika i u ispitivanjima faze I i faze II. Doziranje u pedijatrijskih bolesnika od 260 odnosno 340 mg/m<sup>2</sup>/dan postiglo je istu izloženost kao i doze od 400 mg i 600 mg u odraslih bolesnika.

Usporedba AUC<sub>(0-24)</sub> 8. dan i 1. dan na nivou doze od 340 mg/m<sup>2</sup>/dan otkrila je 1,7 puta veću akumulaciju nakon ponovljenog doziranja jednom na dan.

Na temelju farmakokinetičke analize zbirne populacije pedijatrijskih bolesnika s hematološkim poremećajima (CML, Ph+ ALL ili drugi hematološki poremećaji koji se liječe imatinibom), klirens imatiniba povećava se s rastom tjelesne površine (BSA). Nakon korekcije s obzirom na učinak tjelesne površine, ostale demografske odrednice kao što su dob, tjelesna težina i indeks tjelesne mase, nisu imale klinički značajne učinke na izloženost imatinibu. Analizom je potvrđeno da je izloženost imatinibu u pedijatrijskih bolesnika koji su primali 260 mg/m<sup>2</sup> jedanput na dan (najviše 400 mg jedanput na dan) ili 340 mg/m<sup>2</sup> jedanput na dan (najviše 600 mg jedanput na dan) bila slična onoj u odraslih bolesnika koji su primali imatinib 400 mg ili 600 mg jedanput na dan.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Imatinib i njegovi metaboliti ne izlučuju se u značajnoj mjeri putem bubrega. Izgleda da je plazmatska izloženost veća u bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nego u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Povećanje je od približno 1,5 do 2 puta što odgovara povećanju alfa-kiselog glikoproteina (AGP) u plazmi, proteina na koji se imatinib čvrsto veže, od 1,5 puta. Klirens slobodnog imatiniba vjerojatno je u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega sličan onome u osoba s normalnom funkcijom bubrega jer izlučivanje putem bubrega predstavlja samo manje značajan put eliminacije za imatinib (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Iako su rezultati farmakokinetičke analize pokazali da postoji značajna razlika između ispitanika, srednja izloženost imatinibu nije se povećala u bolesnika s različitim stupnjevima poremećaja funkcije jetre, u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 4.8).

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički profil sigurnosti primjene imatiniba utvrđivan je u štakora, pasa, majmuna i kunića.

Ispitivanjima toksičnosti višestrukih doza otkrivene su blage do umjerene hematološke promjene u štakora, pasa i majmuna, uz promjene u koštanoj srži u štakora i pasa.

Jetra je bila ciljni organ u štakora i pasa. U obje su vrste zapažena blaga do umjerena povećanja razine transaminaza, te mala smanjenja razina kolesterola, triglicerida, ukupnih proteina i albumina. U jetri štakora nisu uočene histopatološke promjene. Teška jetrena toksičnost zapažena je u pasa koji su liječeni 2 tjedna, uz povišene jetrene enzime, hepatocelularnu nekrozu, nekrozu žučnih vodova te hiperplaziju žučnih vodova.

Bubrežna toksičnost je uočena u majmuna koji su liječeni 2 tjedna, uz fokalnu mineralizaciju i dilataciju bubrežnih kanalića i tubularnu nefrozu. Povišene koncentracije N-ureje u krvi (BUN) i kreatinina zapažene su u nekoliko od tih životinja. U ispitivanju kod štakora koje je trajalo 13 tjedana zapažena je hiperplazija prijelaznog epitela u bubrežnoj papili te u mokraćnom mjehuru uz doze  $\geq 6$  mg/kg, bez promjena parametara za serum ili mokraću. Povećana stopa oportunističkih infekcija zapažena je kod kroničnog liječenja imatinibom.

U 39-tjednom ispitivanju na majmunima, NOAEL (razina kod koje se ne uočava štetan učinak) nije utvrđen pri najnižoj dozi od 15 mg/kg, koja iznosi približno jednu trećinu maksimalne doze za ljude od 800 mg temeljeno na veličini površine tijela. Rezultat liječenja u tih životinja bilo je pogoršanje malarijskih infekcija koje se u normalnim okolnostima suprimirane.

Imatinib nije smatran genotoksičnim kada je ispitivan u *in vitro* pokusu na bakterijskim stanicama (Ames test), u *in vitro* pokusu na stanicama sisavaca (limfom miša) te u *in vivo* testu na mikronukleusu štakora. Pozitivni su genotoksični učinci dobiveni za imatinib u *in vitro* testu na stanicama sisavca (ajnik kineskog hrčka) na klastogenost (abercija kromosoma) u prisutnosti

metaboličke aktivacije pri koncentracijama od 125 µg/ml. Dva međuproizvoda proizvodnog procesa, koji su također prisutni u gotovom proizvodu, su u Amesovom testu pozitivna na mutagenozu. Jedan od tih međuproizvoda je također bio pozitivan u pokusu na limfomu miša.

U ispitivanju fertiliteta, u mužjaka štakora koji su primali dozu tijekom 70 dana prije parenja, smanjila se težina testisa i epididimisa te postotak pokretljive sperme uz dozu od 60 mg/kg, što je približno jednako maksimalnoj kliničkoj dozi od 800 mg/dan, temeljeno na veličini površine tijela. To nije zapaženo pri dozama  $\leq 20$  mg/kg. Malo do umjereno smanjenje spermatogeneze također je zapaženo kod pasa pri oralnoj dozi od  $\geq 30$  mg/kg. Kada su ženke štakora dobivale dozu tijekom 14 dana prije parenja pa sve do 6. gestacijskog dana, nije bilo učinka na parenje ili na broj skotnih ženki. Pri dozi od 60 mg/kg, ženke štakora su imale značajan postimplantacijski gubitak fetusa te smanjeni broj živih fetusa. To nije uočeno pri dozama od  $\leq 20$  mg/kg.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, uočen je crveni vaginalni iscjedak u skupini koja je peroralno primala 45 mg/kg/dan bilo na 14. bilo na 15. dan gestacije. Pri istoj dozi povećao se broj mrtvorodenih mladunaca, kao i onih koji su uginuli postpartalno između dana 0 i 4. U F<sub>1</sub> potomstva, pri istoj dozi, smanjile su se srednje tjelesne težine od poroda sve do konačnog žrtvovanja, a broj okota koji su postigli kriterij za prepucijsku separaciju bio je malo smanjen. Nije bilo utjecaja na F<sub>1</sub> fertilitet, dok je pri 45 mg/kg/dan zapažen povećani broj resorpcija i smanjeni broj fetusa sposobnih za život. Razina kod koje se ne uočava učinak (NOEL) i za roditeljske ženke i za F<sub>1</sub> generaciju bila je 15 mg/kg/dan (jedna četvrtina maksimalne doze za ljude od 800 mg).

Imatinib je bio teratogen u štakora kada je primjenjivan tijekom organogeneze u dozama  $\geq 100$  mg/kg, koje su približno jednake maksimalnoj kliničkoj dozi od 800 mg/dan, temeljeno na veličini površine tijela. Teratogeni su učinci uključivali egzencefaliju ili encefalokelu, odsutnost/smanjenje čeonih i odsutnost tjemenih kostiju. Ti učinci nisu uočeni pri dozama od  $\leq 30$  mg/kg.

Nisu identificirani novi ciljni organi u toksikološkim ispitivanjima razvoja mladih štakora (od 10. dana do 70. dana postpartalno) s obzirom na poznate ciljne organe kod odraslih štakora. U toksikološkim ispitivanjima mladih štakora, učinci na rast, odgode u otvaranju rodnice i separaciji prepucija uočeni su kod približno 0,3 do 2 puta veće izloženosti od pedijatrijske pri najvišoj preporučenoj dozi od 340 mg/m<sup>2</sup>. Pored toga, mortalitet je uočen kod mladih životinja (u vrijeme faze odbijanja od sisanja) kod približno 2 puta veće izloženosti od pedijatrijske pri najvišoj preporučenoj dozi od 340 mg/m<sup>2</sup>.

U 2-godišnjoj studiji kancerogenosti u štakora primjena imatiniba od 15, 30 i 60 mg/kg/dan rezultirala je statistički značajnim smanjenjem dužine života mužjaka uz 60 mg/kg/dan i ženki uz  $\geq 30$  mg/kg/dan. Histopatološko ispitivanje mrtvih životinja otkrilo je kardiomiopatiju (kod oba spola), kroničnu progresivnu nefropatiju (ženke) i papilom prepucijske žlijezde kao glavne uzroke smrti ili razloge za žrtvovanje. Ciljni organi neoplastičkih promjena bili su bubrez, mokraćni mjehur, uretra, žlijezda prepucija i klitorisa, tanko crijevo, paratireoidne žlijezde, nadbubrežne žlijezde i ne-žljezdani želudac.

Papilom/karcinom žlijezde prepucija/klitorisa zabilježeni su pri dozama od 30 mg/kg/dan na više, što odgovara otprilike 0,5, odnosno 0,3 puta dnevne izloženosti u ljudi (temeljeno na AUC) kod 400 mg/dan, odnosno 800 mg/dan te 0,4 puta dnevne izloženosti u pedijatrijskih bolesnika (temeljeno na AUC) kod 340 mg/m<sup>2</sup>/dan. Razina kod koje se ne uočava učinak (NOEL) iznosila je 15 mg/kg/dan.

Bubrežni adenom/karcinom, papilom mokraćnog mjehura i uretre, adenokarcinomi tankog crijeva, adenomi paratireoidnih žlijezda, dobroćudni i zloćudni medularni tumori nadbubrežnih žlijezda i papilomi/karcinomi ne-žljezdanog dijela želuca zabilježeni su uz 60 mg/kg/dan, što odgovara otprilike 1,7, odnosno 1 puta dnevne izloženosti u ljudi (temeljeno na AUC) kod 400 mg/dan, odnosno 800 mg/dan te 1,2 puta dnevne izloženosti u pedijatrijskih bolesnika (temeljeno na AUC) kod 340 mg/m<sup>2</sup>/dan. Razina kod koje se ne uočava učinak (NOEL) iznosila je 30 mg/kg/dan.

Iz ovih nalaza studije kancerogenosti u štakora još nije razjašnjen mehanizam, kao ni važnost za ljude.

Neneoplastičke lezije koje nisu identificirane u prethodnim nekliničkim ispitivanjima javile su se kod kardiovaskularnog sustava, gušterače, endokrinih organa i zuba. Najvažnije promjene uključivale su srčanu hipertrofiju i dilataciju, što je dovelo do znakova srčane insuficijencije u nekih životinja.

Djelatna tvar imatinib predstavlja rizik za okoliš za organizme koji žive u sedimentnom tlu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

#### Imatinib medac 100 mg tvrde kapsule

##### Sadržaj kapsule

krospovidon (vrste A)

laktoza hidrat

magnezijev stearat

##### Ovojnica kapsule

želatina

željezov oksid, žuti (E172)

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, crveni (E172)

#### Imatinib medac 400 mg tvrde kapsule

##### Sadržaj kapsule

krospovidon (vrste A)

laktoza hidrat

magnezijev stearat

##### Ovojnica kapsule

želatina

željezov oksid, žuti (E172)

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, crni E172)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Imatinib medac 100 mg tvrde kapsule

PA-aluminij/PVC/aluminij blisteri.

Pakiranja sadrže 60 tvrdih kapsula.

Imatinib medac 400 mg tvrde kapsule

PA-aluminij/PVC/aluminij blisteri.

Pakiranja sadrže 30 tvrdih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Njemačka

## **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Imatinib medac 100 mg tvrde kapsule

EU/1/13/876/001

Imatinib medac 400 mg tvrde kapsule

EU/1/13/876/002

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 25. rujna 2013.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

**PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

## **A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(ODGOVORNI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Nazivi i adrese proizvođača odgovornogih za puštanje serije lijeka u promet

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Njemačka

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
ul. Marszałka J. Piłsudskiego 5  
95-200 Pabianice  
Poljska

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove..

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**



## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Imatinib medac 100 mg tvrde kapsule  
imatinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka tvrda kapsula sadrži 100 mg imatiniba (u obliku imatinibmesilata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu hidrat.  
Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

60 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/876/001

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Imatinib medac 100 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Imatinib medac 100 mg tvrde kapsule  
imatinib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

medac GmbH

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP:

**4. BROJ SERIJE**

Lot:

**5. DRUGO**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Imatinib medac 400 mg tvrde kapsule  
imatinib

**2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI**

Svaka tvrda kapsula sadrži 400 mg imatiniba (u obliku imatinibmesilata).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Sadrži laktozu hidrat.  
Vidjeti Uputu o lijeku za dodatne informacije.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

30 tvrdih kapsula

**5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA**

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.  
Primjena kroz usta.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**

**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti:

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Njemačka

**12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

EU/1/13/876/002

**13. BROJ SERIJE**

Serija:

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**

Lijek se izdaje na recept.

**15. UPUTE ZA UPORABU**

**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Imatinib medac 400 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

<Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.>

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP**

**BLISTER**

**1. NAZIV LIJEKA**

Imatinib medac 400 mg tvrde kapsule  
imatinib

**2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

medac GmbH

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP:

**4. BROJ SERIJE**

Lot:

**5. DRUGO**

## **B. UPUTA O LIJEKU**



## Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

**Imatinib medac 100 mg tvrde kapsule**

**Imatinib medac 400 mg tvrde kapsule**

imatinib

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

### Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Imatinib medac i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Imatinib medac
3. Kako uzimati Imatinib medac
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Imatinib medac
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### 1. Što je Imatinib medac i za što se koristi

Imatinib medac je lijek koji sadrži djelatnu tvar zvanu imatinib. Ovaj lijek djeluje tako da inhibira rast abnormalnih stanica kod niže navedenih bolesti. One obuhvaćaju i neke vrste raka.

#### Imatinib medac se koristi kod odraslih osoba, djece i adolescenata za liječenje:

- **Kronične mijeloične leukemije (KML) u blastičnoj krizi.** Leukemija je rak bijelih krvnih stanica. Te bijele krvne stanice obično pomažu tijelu u borbi protiv infekcije. Kronična mijeloična leukemija je oblik leukemije u kojem određene abnormalne bijele krvne stanice (zване mijeloidne stanice) počinju nekontrolirano rasti. Imatinib medac inhibira rast ovih stanica. Blastična kriza predstavlja najuznapredovaliji stadij ove bolesti.
- **Akutne limfoblastične leukemije s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph-pozitivni ALL).** Leukemija je rak bijelih krvnih stanica. Te bijele krvne stanice obično pomažu tijelu u borbi protiv infekcije. Akutna limfoblastična leukemija je oblik leukemije u kojem određene abnormalne bijele krvne stanice (zване limfoblasti) počinju nekontrolirano rasti. Imatinib medac inhibira rast ovih stanica.

#### Također, Imatinib medac se koristi kod djece i adolescenata za liječenje:

- novodijagnosticirane kronične mijeloične leukemije (KML) za koju se transplantacija koštane srži ne smatra prvom linijom liječenja;
- kronične mijeloične leukemije (KML) u kroničnoj fazi nakon neuspjeha liječenja interferonom alfa, ili u ubrzanoj fazi. Ubrzana faza je prijelazna faza između kronične faze i početka blastične krize; smatra se prvim znakom otpornosti na liječenje.

## **Imatinib medac se također koristi kod odraslih osoba za liječenje:**

- **Mijelodisplastičnih/mijeloproliferativnih bolesti (MDS/MPD).** One čine skupinu bolesti krvi u kojima određene krvne stanice počinju nekontrolirano rasti. Imatinib medac inhibira rast ovih stanica u određenoj podvrsti ovih bolesti.
- **Hipereozinofilnog sindroma (HES) i/ili kronične eozinofilne leukemije (KEL).** To su bolesti krvi u kojima određene krvne stanice (zване eozinofili) počinju nekontrolirano rasti. Imatinib medac inhibira rast ovih stanica u određenoj podvrsti ovih bolesti.
- **Dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP).** DFSP je rak tkiva ispod kože u kojem neke stanice počinju nekontrolirano rasti. Imatinib medac inhibira rast ovih stanica.

U ostatku ove upute o lijeku koristit ćemo kratice prilikom spominjanja ovih bolesti.

Ako imate bilo kakvih pitanja o tome na koji način djeluje Imatinib medac, ili zašto je taj lijek Vama propisan, obratite se svom liječniku.

## **2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Imatinib medac**

Imatinib medac Vam može propisati jedino liječnik koji ima iskustva s lijekovima za liječenje raka krvi ili čvrstih tumora.

Pažljivo slijedite sve upute dobivene od liječnika, čak i onda ako se razlikuju od općih informacija sadržanih u ovoj uputi.

### **Nemojte uzimati Imatinib medac:**

- ako ste alergični na imatinib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Ako se to odnosi na Vas, **obavijestite svog liječnika bez uzimanja Imatinib medaca.**

Ako mislite da biste mogli biti alergični ali niste sigurni, posavjetujte se sa svojim liječnikom.

### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Imatinib medac:

- ako imate, ili ste ikada imali, problema s jetrom, bubrezima ili srcem.
- ako uzimate lijek levotiroksin, jer Vam je uklonjena štitnjača.
- ako ste ikada imali ili možda sada imate infekciju virusom hepatitisa B. To je potrebno jer Imatinib medac može uzrokovati ponovnu aktivaciju hepatitisa B što u nekim slučajevima može rezultirati smrtnim ishodom. Prije početka liječenja liječnik će pažljivo pregledati bolesnike radi utvrđivanja eventualnih znakova te infekcije.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, **obavijestite svog liječnika prije uzimanja Imatinib medaca.**

**Tijekom liječenja Imatinib medacom odmah obavijestite svog liječnika** ako vrlo brzo dobivate na težini. Imatinib medac može izazvati zadržavanje vode u tijelu (teška retencija tekućine).

Dok uzimate Imatinib medac, liječnik će redovito pratiti da li lijek djeluje. Također ćete redovito provoditi krvne pretrage i mjeriti tjelesnu težinu.

### **Djeca i adolescenti**

Imatinib medac koristi se također za liječenje KML-a u djece i adolescenata. Ne postoji iskustvo s KML-om u djece mlađe od 2 godine. Postoji ograničeno iskustvo u djece i adolescenata s Ph-

pozitivnim ALL-om.

Kod neke djece i adolescenata koji uzimaju Imatinib medac, rast može biti sporiji od normalnog. Liječnik će pratiti rast prilikom redovitih pregleda.

### **Drugi lijekovi i Imatinib medac**

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući lijekove dobivene bez recepta (poput paracetamola) i biljne pripravke (poput gospine trave). Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje Imatinib medaca kada se uzimaju zajedno. Oni mogu povećati ili smanjiti učinak Imatinib medaca bilo povećanjem nuspojava ili smanjenjem učinka Imatinib medaca. Imatinib medac može to isto napraviti nekim drugim lijekovima.

Obavijestite liječnika ako uzimate lijekove koji sprječavaju stvaranje krvnih ugrušaka.

### **Trudnoća, dojenje i plodnost**

- Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Imatinib medac se ne smije upotrebljavati tijekom trudnoće, osim ako to nije neophodno, jer može naškoditi Vašemu djetetu. Liječnik će Vam objasniti moguće rizike od uzimanja Imatinib medaca tijekom trudnoće.
- Ženama koje mogu zatrudnjeti se savjetuje primjena učinkovite kontracepcije tijekom liječenja.
- Nemojte dojiti tijekom liječenja Imatinib medacom jer postoje ograničeni podaci o prijelazu imatiniba u majčino mlijeko.
- Bolesnicima koji su zabrinuti za svoju plodnost tijekom uzimanja Imatinib medaca preporučuje se da se posavjetuju sa svojim liječnikom.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Tijekom uzimanja ovog lijeka možete osjetiti omaglicu ili imati zamagljen vid. Ako se to dogodi, nemojte voziti niti koristiti alate ili strojeve dok se ponovno ne počnete osjećati dobro.

### **Imatinib medac sadrži laktozu hidrat**

Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke vrste šećera, obratite se liječniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

## **3. Kako uzimati Imatinib medac**

Liječnik Vam je propisao Imatinib medac jer bolujete od ozbiljne bolesti. Imatinib medac Vam može pomoći u borbi protiv te bolesti.

Međutim, uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Važno je da to činite onoliko dugo koliko Vam kaže liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Nemojte prestati uzimati Imatinib medac osim ako Vam to ne kaže liječnik. Ako niste u mogućnosti uzimati ovaj lijek kako Vam je liječnik propisao ili ako osjećate da Vam više ne treba, odmah se obratite svom liječniku.

### **Koliko Imatinib medaca uzeti**

#### **Primjena u odraslih osoba**

Liječnik će Vam reći točno koliko kapsula Imatinib medaca trebate uzeti.

Uobičajena početna doza za liječenje KML u blastičnoj krizi iznosi 600 mg, a uzima se **jednom** na dan kao 6 kapsula od 100 mg (ili 1 kapsula od 400 mg i 2 kapsule od 100 mg).

Liječnik Vam može propisati višu ili nižu dozu, ovisno o tome kako reagirate na liječenje. Ako Vaša dnevna doza iznosi 800 mg morate uzeti 1 kapsulu od 400 mg ujutro i 1 kapsulu od 400 mg navečer.

- **Ako se liječite zbog Ph-pozitivnog ALL-a:**  
Početna doza iznosi 600 mg, a uzima se **jednom** na dan kao 6 kapsula od 100 mg (ili 1 kapsula od 400 mg i 2 kapsule od 100 mg).
- **Ako se liječite zbog MDS/MPD-a:**  
Početna doza je 400 mg, a uzima se kao 1 kapsula od 400 mg **jednom** na dan.
- **Ako se liječite zbog HES/KEL-a:**  
Početna doza je 100 mg, a uzima se kao 1 kapsula od 100 mg **jednom** na dan. Ovisno o tome kako reagirate na liječenje, liječnik može odlučiti povećati dozu do 400 mg, a uzima se kao 1 kapsula od 400 mg **jednom** na dan.
- **Ako se liječite zbog DFSP-a:**  
Doza je 800 mg na dan, a uzima se kao 1 kapsula od 400 mg ujutro i 1 kapsula od 400 mg navečer.

### **Primjena u djece i adolescenata**

Liječnik će Vam reći koliko kapsula Imatinib medaca trebate dati djetetu. Količina Imatinib medaca koju je potrebno dati ovisit će o stanju djeteta, tjelesnoj težini i visini. Ukupna dnevna doza u djece i adolescenata s KML-om ne smije prijeći 800 mg, a u onih s Ph+ ALL-om 600 mg. Liječenje se kod Vašeg djeteta može provoditi dozom koja se daje jednom na dan ili se dnevna doza može podijeliti u dvije primjene (pola ujutro i pola navečer).

### **Kada i kako uzimati Imatinib medac**

- **Imatinib medac uzimajte uz obrok.** To će Vam pomoći u zaštiti od želučanih problema prilikom uzimanja Imatinib medaca.
- **Kapsule progutajte cijele s velikom čašom vode.** Kapsule nemojte otvarati niti drobiti, osim ako ih ne možete progutati (npr. kod djece).
- Ako niste u stanju progutati kapsule, možete ih otvoriti i istresti prašak u čašu negazirane vode ili soka od jabuke.
- Ako ste trudni ili možete ostati trudni, a pokušavate otvoriti kapsule za svoje dijete ili nekog drugog bolesnika koji ne može progutati kapsulu, sadržajem kapsule morate rukovati pažljivo te izbjegavati kontakt s kožom i očima ili udisanje. Operite ruke odmah nakon otvaranja kapsula.

### **Koliko dugo uzimati Imatinib medac**

Imatinib medac nastavite uzimati svaki dan onoliko dugo koliko Vam je liječnik rekao.

### **Ako uzmete više Imatinib medaca nego što ste trebali**

Ako ste zabunom uzeli previše kapsula, **odmah** se obratite liječniku. Možda će Vam biti potrebna medicinska skrb. Sa sobom ponesite pakiranje lijeka.

### **Ako ste zaboravili uzeti Imatinib medac**

- Ako ste zaboravili dozu, uzmite ju čim se sjetite. Međutim, ako je uskoro vrijeme za sljedeću dozu, preskočite propuštenu dozu.
- Zatim nastavite s uobičajenim rasporedom.

- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

#### 4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. One su obično blage do umjerene.

**Neke nuspojave mogu biti ozbiljne. Odmah obavijestite liječnika ako se kod Vas javi bilo što od sljedećeg:**

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba) **ili česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- brzo dobivanje na težini. Imatinib medac može izazvati zadržavanje vode u tijelu (teška retencija tekućine)
- znakovi infekcije kao što su vrućica, teška zimica, grlobolja ili čirevi u ustima. Imatinib medac može smanjiti broj bijelih krvnih stanica, pa možete lakše dobiti infekciju
- neočekivano krvarenje ili pojava masnica (kada se niste ozlijedili).

**Manje česte** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba) **ili rijetke** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- bolovi u prsima, nepravilan srčani ritam (znakovi srčanih problema)
- kašalj, otežano disanje ili bolno disanje (znakovi plućnih problema)
- osjećaj da Vam se vrti u glavi, omaglica ili nesvjestica (znakovi sniženog krvnog tlaka)
- mučnina uz gubitak apetita, tamno obojena mokraća, žutilo kože ili očiju (znakovi problema s jetrom)
- osip, crvenilo kože s mjehurićima na usnama, očima, koži ili u ustima, ljuštenje kože, vrućica, izdignuti crveni ili ljubičasti plikovi na koži, svrbež, osjećaj žarenja, pojava gnojnih mjehurića (znakovi kožnih problema)
- teška bol u trbuhu, krv u sadržaju povraćanja, stolici ili mokraći, crne stolice (znakovi probavnih problema)
- jako smanjeno mokrenje, žeđ (znakovi bubrežnih problema)
- mučnina s proljevom i povraćanjem, bol u trbuhu ili vrućica (znakovi crijevnih problema)
- teška glavobolja, slabost ili paraliza udova ili lica, otežan govor, iznenadni gubitak svijesti (znakovi problema živčanog sustava kao što su krvarenje ili oticanje u lubanji/mozgu)
- blijeda koža, umor i gubitak daha te tamno obojena mokraća (znakovi snižene razine crvenih krvnih stanica)
- bol u očima ili slabljenje vida, krvarenje u očima
- bol u kukovima ili otežano hodanje
- utrnuti ili hladni prsti na nogama i rukama (znakovi Raynaudovog sindroma)
- iznenadno oticanje i crvenilo kože (znakovi kožne infekcije zvane celulitis)
- oslabljen sluh
- mišićna slabost i grčevi mišića s abnormalnim srčanim ritmom (znakovi promjena količine kalija u krvi)
- modrice
- bol u trbuhu s mučninom
- grčevi mišića s vrućicom, crveno-smeđe obojena mokraća, bol ili slabost mišića (znakovi mišićnih problema)

- bol u zdjelici ponekad s mučninom i povraćanjem te neočekivanim krvarenjem iz rodnice, omaglica ili nesvjestica zbog sniženog krvnog tlaka (znakovi problema s jajnicima ili maternicom)
- mučnina, nedostatak zraka, nepravilni otkucaji srca, zamućenje mokraćne, umor i/ili osjećaj nelagode u zglobovima udruženi s poremećenim nalazima laboratorijskih pretraga (npr. visoke razine kalija, mokraćne kiseline i kalcija te niske razine fosfora u krvi).

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- kombinacija teškog proširenog osipa, mučnine, vrućice, visoke razine određenih bijelih krvnih stanica ili žutila kože ili očiju (znakovi žutice) s nedostatkom zraka, bolovima/nelagodnom u prsima, jako smanjenim mokrenjem i žeđi itd. (znakovi alergijske reakcije povezane s liječenjem).
- kronično zatajenje bubrega.

Ako se kod Vas javi bilo što od gore navedenog, **odmah obavijestite svog liječnika.**

**Druge nuspojave mogu uključivati:**

**Vrlo česte** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- glavobolja ili umor
- mučnina, povraćanje, proljev ili probavne smetnje
- osip
- grčevi u mišićima ili bol u zglobovima, mišićima ili kostima, tijekom liječenja Imatinib medacom ili nakon prekida uzimanja Imatinib medaca
- oticanje kao što je oticanje gležnjeva ili otečene oči
- povećanje tjelesne težine.

Ako se bilo što od navedenog kod Vas javi u teškom obliku, **obavijestite svog liječnika.**

**Česte** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- anoreksija, smanjenje tjelesne težine ili poremećaj u osjetu okusa
- omaglica ili slabost
- otežano spavanje (nesanica)
- iscjedak iz oka sa svrbežom, crvenilom ili oteklinom (konjunktivitis), suzne oči ili zamućen vid
- krvarenje iz nosa
- bol ili oticanje u trbuhu, vjetrovi, žgaravica ili zatvor
- svrbež
- neuobičajen gubitak ili prorijedenost kose
- utrnulost šaka ili stopala
- čirevi u ustima
- bolovi u zglobovima s oticanjem
- suhoća usta, suhoća kože ili suho oko
- smanjena ili povećana osjetljivost kože
- navale vrućine, zimica ili noćno znojenje.

Ako se bilo što od navedenog kod Vas javi u teškom obliku, **obavijestite svog liječnika.**

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka):

- crvenilo i/ili oticanje dlanova ruku i tabana stopala koje može biti praćeno trncima i bolnim žarenjem
- usporen rast kod djece i adolescenata.

- Ponovna pojava (ponovna aktivacija) infekcije virusom hepatitisa B ako ste u prošlosti imali hepatitis B (infekciju jetre).

Ako se bilo što od navedenog kod Vas javi u teškom obliku, **obavijestite svog liječnika.**

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Imatinib medac**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na blisteru i kutiji iza kraticke EXP/ „Rok valjanosti“.

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Ne koristiti pakiranje koje je oštećeno ili na kojem su vidljivi znakovi otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Imatinib medac sadrži**

- Djelatna tvar je imatinib (u obliku imatinibmesilata).  
Svaka tvrda kapsula Imatinib medaca od 100 mg sadrži 100 mg imatiniba (u obliku imatinibmesilata).  
Svaka tvrda kapsula Imatinib medaca od 400 mg sadrži 400 mg imatiniba (u obliku imatinibmesilata).
- Drugi sastojci su krosповidon (vrste A), laktoza hidrat, magnezijev stearat.  
Ovojnica kapsule za kapsule od 100 mg sastoji se od želatine, žutog željezovog oksida (E172), titanijevog dioksida (E171) i crvenog željezovog oksida (E172).  
Ovojnica kapsule za kapsule od 400 mg sastoji se od želatine, žutog željezovog oksida (E172), titanijevog dioksida (E171), crvenog željezovog oksida (E172) i crnog željezovog oksida (E172).

### **Kako Imatinib medac izgleda i sadržaj pakiranja**

Imatinib medac 100 mg tvrde kapsule želatinske su kapsule veličine “3”, s narančastim tijelom i kapičicom.

Imatinib medac 400 mg tvrde kapsule želatinske su kapsule veličine “00”, sa žuto-smečkastim tijelom i kapičicom.

Imatinib medac 100 mg kapsule dostupne su u pakiranjima koja sadrže 60 kapsula u blisterima.

Imatinib medac 400 mg kapsule dostupne su u pakiranjima koja sadrže 30 kapsula u blisterima.

## **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel  
Njemačka

**Proizvođač**

Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.  
Marszałka Józefa Piłsudskiego 5  
95-200 Pabianice  
Poljska

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Njemačka

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.