

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Imatinib Teva 100 mg filmom obložene tablete

Imatinib Teva 400 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Imatinib Teva 100 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg imatiniba (u obliku imatinibmesilata).

Imatinib Teva 400 mg filmom obložene tablete

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg imatiniba (u obliku imatinibmesilata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Imatinib Teva 100 mg filmom obložene tablete

Tamnožute do smečkasto narančaste okrugle filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani. Oznake "IT" i "1" utisnute su sa svake strane ureza. Promjer filmom obložene tablete je približno 9 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

Imatinib Teva 400 mg filmom obložene tablete

Tamnožute do smečkasto narančaste duguljaste filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani. Oznake "IT" i "4" utisnute su sa svake strane ureza. Duljina filmom obložene tablete je približno 20 mm, a širina je približno 10 mm.

Tableta se može razdijeliti na jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Imatinib Teva je indiciran za liječenje

- odraslih i 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.
- odraslih i pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi nakon neuspjeha terapije interferonom-alfa, ili u ubrzanoj fazi ili u blastičnoj krizi.
- odraslih i pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranom akutnom limfoblastičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+ ALL) uz kemoterapiju.
- odraslih bolesnika s recidivirajućom ili refraktornom Ph+ ALL kao monoterapija.
- odraslih bolesnika s mijelodisplastičnim/mijeloproliferativnim bolestima (MDS/MPB) povezanim s preuredbom gena za receptor faktora rasta koji potječe od trombocita (PDGFR).
- odraslih bolesnika s uznapredovalim hipereozinofilnim sindromom (HES) i/ili kroničnom eozinofilnom leukemijom (KEL) s preuredbom FIP1L1-PDGFR α .

Učinak imatiniba na ishod transplantacije koštane srži nije utvrđen.

Imatinib Teva je indiciran za

- liječenje odraslih bolesnika s Kit (CD 117) pozitivnim inoperabilnim i/ili metastazirajućim malignim gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST).
- adjuvantno liječenje odraslih bolesnika s visokim rizikom od recidiva bolesti nakon resekcije Kit (CD117)-pozitivnog GIST-a. Bolesnici s niskim ili vrlo niskim rizikom od recidiva ne bi trebali primati adjuvantno liječenje.
- liječenje odraslih bolesnika s inoperabilnim dermatofibrosarkomom protuberans (DFSP) i odraslih bolesnika s rekurentnim i/ili metastazirajućim DFSP-om koji nisu podobni za kirurški zahvat.

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+ ALL i MDS/MPB-om, na hematološkim stopama odgovora u bolesnika s HES/KEL-om, te na objektivnim stopama odgovora u odraslih bolesnika s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om i DFSP-om te na preživljenju bez recidiva bolesti kod adjuvantnog liječenja GIST-a. Iskustvo s imatinibom u bolesnika s MDS/MPB-om povezanim s preuredbom gena za PDGFR je vrlo ograničeno (vidjeti dio 5.1). Osim kod novodijagnosticirane kronične faze KML-a, 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.

Imatinib Teva 100 mg filmom obložene tablete

Za doze od 400 mg i više (vidjeti niže navedenu preporuku doziranja) postoji filmom obložena tableta od 400 mg.

Imatinib Teva 400 mg filmom obložene tablete

Za doze različite od doza od 400 mg i 800 mg (vidjeti niže navedenu preporuku doziranja) postoji filmom obložena tableta od 100 mg.

Doziranje za KML u odraslih bolesnika

Za odrasle bolesnike u kroničnoj fazi KML-a preporučena doza lijeka Imatinib Teva iznosi 400 mg/dan. Kronična faza KML-a se definira kada su ispunjeni svi navedeni kriteriji: blasti < 15% u krvi i koštanoj srži, bazofili u perifernoj krvi < 20%, trombociti > 100 x 10⁹/l.

Za odrasle bolesnike u ubrzanj fazi preporučena doza lijeka Imatinib Teva iznosi is 600 mg/dan. Ubrzana faza se definira prisutnošću bilo kojeg od sljedećih kriterija: blasti ≥15% ali <30% u krvi ili koštanoj srži, blasti plus promijelociti ≥30% u krvi ili koštanoj srži (što daje <30% blasta), bazofili u perifernoj krvi ≥20%, trombociti <100 x 10⁹/l nevezano uz terapiju.

Za odrasle bolesnike u blastičnoj krizi preporučena doza lijeka Imatinib Teva iznosi 600 mg/dan. Blastična se kriza definira kao prisutnost ≥30% blasta u krvi ili koštanoj srži ili postojanje ekstramedularne bolesti osim hepatosplenomegalije.

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

Povećanja doze sa 400 mg na 600 mg ili 800 mg u bolesnika s kroničnom fazom bolesti ili od 600 mg do maksimalno 800 mg (dano kao 400 mg dvaput na dan) u bolesnika s ubrzanom fazom ili s blastičnom krizom može se razmotriti u odsustvu teške nuspojave povezane s lijekom 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 pazljivo pratiti zbog veće mogućnosti nuspojava.

Doziranje za KML u djece

U djece se doziranje treba temeljiti na veličini površine tijela (mg/m^2). Za djecu s kroničnom fazom KML-a i s uznapredovalom fazom KML-a preporučuje se doza od $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ na dan (ne smije se prekoračiti ukupna doza od 800 mg). Terapija se može primjenjivati jedanput na dan ili se dnevna doza može podijeliti u dvije primjene – ujutro i navečer. Postojeća preporuka doziranja temeljena je na malenom broju pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Ne postoji iskustvo s liječenjem djece mlađe od 2 godine.

U djece se može razmotriti povećanje doze od $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ na dan do $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ na dan (ne smije se prekoračiti ukupna doza od 800 mg) u odsustvu teških nuspojava povezanih s lijekom i teške neutropenije ili trombocitopenije nepovezane s leukemijom u slijedećim 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 pazljivo pratiti, jer uz više doze postoji mogućnost za povećanu incidenciju nuspojava.

Doziranje za Ph+ ALL u odraslih bolesnika

Za odrasle bolesnike s Ph+ ALL-om preporučena doza lijeka Imatinib Teva 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, konsolidacijskoj te fazi održavanja kemoterapije (vidjeti dio 5.1) u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom Ph+ ALL. 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 recidivirajućom ili refraktornom Ph+ ALL, monoterapija imatinibom u dozi od 600 mg/dan je sigurna, učinkovita te se može davati do pojave progresije bolesti.

Doziranje za Ph+ ALL u djece

U djece se doziranje treba temeljiti na veličini površine tijela (mg/m^2). Doza od $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ na dan preporučuje se za djecu s Ph+ ALL (ne smije se prekoračiti ukupna doza od 600 mg).

Doziranje za MDS/MPD

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

Trajanje liječenja: u jedinom kliničkom ispitivanju koje je do sada provedeno, liječenje imatinibom je nastavljeno 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

Za odrasle bolesnike s HES/KEL-om preporučena doza lijeka Imatinib Teva iznosi 100 mg/dan.

Povećanje doze od 100 mg do 400 mg može se razmotriti u odsustvu nuspojava, ako se pregledom utvrdi neadekvatan odgovor na terapiju.

Liječenje treba nastaviti dokle god bolesnik ima korist od liječenja.

Doziranje za GIST

Za bolesnike s inoperabilnim i/ili metastazirajućim malignim GIST-om preporučena doza imatiniba iznosi 400 mg/dan.

Postoje ograničeni podaci o učinku povećanja doze s 400 mg na 600 mg ili 800 mg u bolesnika u kojih do progresije dolazi uz nižu dozu (vidjeti dio 5.1).

Trajanje liječenja: u kliničkim ispitivanjima na bolesnicima s GIST-om, liječenje imatinibom nastavljeno je sve do progresije bolesti. U vrijeme provođenja analize, medijan trajanja liječenja iznosio je 7 mjeseci (7 dana do 13 mjeseci). Učinak prekida liječenja nakon postizanja odgovora nije ispitan.

Za adjuvantno liječenje odraslih bolesnika nakon resekcije GIST-a preporučena doza imatiniba iznosi 400 mg/dan. Do sada nije ustanovljeno optimalno trajanje liječenja. Duljina liječenja u kliničkom ispitivanju vezanom uz ovu indikaciju bila je 36 mjeseci (vidjeti dio 5.1).

Doziranje za DFSP

Za odrasle bolesnike s DFSP-om preporučena doza lijeka Imatinib Teva iznosi 800 mg/dan.

Prilagođavanje doze zbog nuspojava

Nehematološke nuspojave

Ako se tijekom primjene imatinibom razvije teška nehematološka nuspojava, liječenje se mora prekinuti sve do oporavka od nuspojave. 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, primjenu imatiniba treba ukinuti sve dok se razine bilirubina ne vrate na vrijednost $<1,5$ x IGGN, a razine transaminaze na vrijednost $<2,5$ x IGGN. Tada se liječenje imatinibom može nastaviti uz sniženu dnevnu dozu. Dozu u odraslih treba sniziti s 400 na 300 mg ili s 600 na 400 mg, ili s 800 mg na 600 mg, a u djece s 340 na 260 mg/m²/dan.

Hematološke nuspojave

U slučaju teške neutropenije i trombocitopenije preporučuje se dozu smanjiti ili prekinuti liječenje, kao što je prikazano u donjoj tablici.

Prilagođavanje doze zbog neutropenije i trombocitopenije:

HES/KEL (početna doza 100 mg)	ABN $< 1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$	1. Ukinuti imatinib sve dok ABN ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i trombociti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Nastaviti imatinib u prijašnjoj dozi (tj. prije teške nuspojave).
Kronična faza KML-a MDS/MPD i GIST-a (početna doza 400 mg) HES/KEL (doza od 400 mg)	ABN $< 1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$	1. Ukinuti imatinib sve dok ABN ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i trombociti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Nastaviti imatinib u prijašnjoj dozi (tj. prije teške nuspojave). 3. U slučaju da je ABN ponovno $< 1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$, treba ponoviti 1. korak i zatim nastaviti imatinib u smanjenoj dozi od 300 mg.
Pedijatrijska kronična faza KML-a (doza od 340 mg/m ²)	ABN $< 1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$	1. Ukinuti imatinib sve dok ABN ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i trombociti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Nastaviti imatinib u prijašnjoj dozi (tj. prije teške nuspojave). 3. U slučaju da je ABN ponovno $< 1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$, treba ponoviti 1. korak i

		zatim nastaviti imatinib u smanjenoj dozi od 260 mg/m ² .
Ubrzana faza KML-a i blastična kriza te Ph+ ALL (početna doza 600 mg)	^a ABN <0,5 x 10 ⁹ /l i/ili trombociti <10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Provjeriti je li citopenija povezana s leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži). 2. Ako citopenija nije povezana s leukemijom, dozu imatiniba treba smanjiti na 400 mg. 3. Ako citopenija potraje 2 tjedna, dozu ponovno smanjiti na 300 mg. 4. Ako citopenija potraje 4 tjedna i još uvijek nije povezana s leukemijom, prekinuti primjenu imatiniba sve dok ABN ne bude ≥1 x 10⁹/l i trombociti ≥20 x 10⁹/l, nakon toga nastaviti liječenje u dozi od 300 mg.
Pedijatrijska ubrzana faza KML-a i blastična kriza (početna doza 340 mg/m ²)	^a ABN <0,5 x 10 ⁹ /l i/ili trombociti <10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Provjeriti je li citopenija povezana s leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži). 2. Ako citopenija nije povezana s leukemijom, dozu imatiniba treba smanjiti na 260 mg/m². 3. Ako citopenija potraje 2 tjedna, dozu dodatno smanjiti na 200 mg/m². 4. Ako citopenija potraje 4 tjedna i još uvijek nije povezana s leukemijom, prekinuti primjenu imatiniba sve dok ABN ne bude ≥1 x 10⁹/l i trombociti ≥20 x 10⁹/l, nakon toga nastaviti liječenje u dozi od 200 mg/m².
DFSP (doza od 800 mg)	ABN <1,0 x 10 ⁹ /l i/ili trombociti <50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ukinuti imatinib sve dok ABN ne bude ≥1,5 x 10⁹/l i trombociti ≥75 x 10⁹/l. 2. Nastaviti imatinib u dozi od 600 mg. 3. U slučaju da je ABN ponovno <1,0 x 10⁹/l i/ili trombociti <50 x 10⁹/l, treba ponoviti 1. korak i zatim nastaviti imatinib u smanjenoj dozi od 400 mg.
ABN = apsolutni broj neutrofila ^a javlja se nakon najmanje 1 mjeseca liječenja		

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Ne postoji iskustvo kod djece s KML-om mlađe od 2 godine i djece mlađe od 1 godine s Ph+ ALL-om (vidjeti dio 5.1). Postoji vrlo ograničeno iskustvo kod djece s MDS/MPB-om, DFSP-om, GIST-om i HES/KEL-om.

Sigurnost i djelotvornost imatiniba u djece s MDS/MPB-om, DFSP-om, GIST-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 nikakve preporuke o doziranju.

Insuficijencija jetre

Imatinib se većinom 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).

Starije osobe

Farmakokinetika imatiniba nije specifično ispitivana u starijih osoba. U kliničkim ispitivanjima koja su uključivala preko 20% bolesnika u dobi od 65 godina i više nisu zapažene značajne farmakokinetičke razlike vezane uz dob kod odraslih bolesnika. Za starije osobe nije potrebna posebna preporuka doziranja.

Način primjene

Propisanu dozu treba primjenjivati peroralno, uz obrok i veliku čašu vode, da bi se rizik od gastrointestinalnih iritacija sveo na najmanju moguću mjeru. Doze od 400 mg ili 600 mg trebaju se 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 tablete, tablete se mogu dispergirati u čaši obične vode ili soka od jabuke. Potreban broj tableta treba staviti u odgovarajući volumen napitka (oko 50 ml za tabletu od 100 mg te 200 ml za tabletu od 400 mg) te promiješati žlicom. Suspenzija se mora primijeniti odmah nakon potpunog raspada tablete(a).

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, CYP3A4 supstratima s uskim terapijskim prozorom (npr. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaxel, kvinidin) 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 induktora CYP3A4 i imatiniba (vidjeti dio 4.5).

Hipotireoza

U tireoidektomiranih bolesnika koji primaju nadomjesnu terapiju levotiroksinom zabilježeni su klinički slučajevi hipotireoze tijekom liječenja imatinibom (vidjeti dio 4.5). U takvih bolesnika trebaju se pažljivo pratiti razine tireotropina (TSH).

Hepatotoksičnost

Metabolizam imatiniba odvija se većinom 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 agresivnim kemoterapijskim protokolima zabilježeno je povećanje teških jetrenih reakcija. U slučajevima kada se imatinib kombinira kemoterapijskim protokolima za koje je poznato da su povezani s poremećajem funkcije jetre potrebno je pažljivo praćenje jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Retencija tekućine

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

Bolesnici sa srčanom bolešću

Bolesnike sa srčanom bolešću, faktorom 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 obraditi 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 preuredbom gena za PDGFR 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 specijalističkom kardiološkom pregledu uz ehokardiogram i određivanje serumskog troponina. Ako je bilo što od navedenog abnormalno, na početku terapije je potrebno razmisliti o profilaktičkoj primjeni sistemskih steroida (1-2 mg/kg) tijekom jednog do dva tjedna istodobno uz imatinib te redovitim kardiološkim kontrolama.

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 trebaju se primjenjivati 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 lijekom Imatinib Teva.

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).

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 lijekom Imatinib Teva. 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 lijekom Imatinib Teva potrebno je pažljivo nadzirati radi utvrđivanja eventualnih znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om tijekom terapije te nekoliko mjeseci nakon završetka terapije (vidjeti dio 4.8).

Fototoksičnost

Izlaganje izravnoj sunčevoj svjetlosti je potrebno izbjegavati ili minimizirati zbog rizika od fototoksičnosti povezanog s liječenjem imatinibom. Bolesnike je potrebno uputiti na korištenje mjera kao što su zaštitna odjeća i sredstvo za sunčanje s visokim faktorom zaštite od sunca (SPF).

Trombotična mikroangiopatija

Inhibitori BCR-ABL tirozin kinaze (TKI-jevi) povezani su s trombotičnom mikroangiopatijom (TMA), uključujući izvješća o pojedinačnom slučaju za Imatinib Teva (vidjeti dio 4.8). Ako se laboratorijski ili klinički nalaz povezan s TMA-om javi u bolesnika koji prima Imatinib Teva, liječenje je potrebno prekinuti i provesti temeljito istraživanje TMA, uključujući ADAMTS13 aktivnost i određivanje anti-ADAMTS13-protutijela. Ako su anti-ADAMTS13-protutijela povišena istodobno sa sniženom ADAMTS13 aktivnosti, liječenje lijekom Imatinib Teva ne smije se nastaviti.

Laboratorijske pretrage

Tijekom terapije imatinibom potrebno je redovito kontrolirati kompletnu krvnu sliku. Liječenje imatinibom kod bolesnika s KML-om povezano je s neutropenijom ili trombocitopenijom. Međutim, pojava ovih citopenija vjerojatno ovisi o stadiju liječene bolesti, a mnogo 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 je preporučeno u dijelu 4.2.

U bolesnika koji primaju imatinib potrebno je redovito kontrolirati parametre jetrene funkcije (transaminaze, bilirubin, alkalna fosfataza).

Izloženost imatinibu u plazmi je izgleda viša kod bolesnika s oštećenom 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 kod djece koja se liječe imatinibom (vidjeti dio 4.8).

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, itrakonazol, 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 (inhibitor CYP3A4). Stoga je pri primjeni imatiniba s lijekovima koji inhibiraju CYP3A4 potreban oprez.

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 C_{max} i $AUC_{(0-\infty)}$ za najmanje 54% odnosno 74% u odnosu na vrijednosti bez liječenja rifampicinom. Slični rezultati su uočeni 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 navedene antiepileptičke lijekove. Istodobnu primjenu rifampicina ili drugih jakih induktora CYP3A4 i imatiniba potrebno je izbjegavati.

Djelatne tvari čije bi koncentracije u plazmi imatinib mogao promijeniti

Imatinib povećava srednju vrijednost C_{max} i AUC simvastatina (supstrat CYP3A4) za 2, odnosno 3,5 puta, što ukazuje na to da imatinib inhibira CYP3A4. Zbog toga se preporučuje oprezno postupati kada se imatinib primjenjuje sa supstratima CYP3A4 s uskom terapijskom širinom (npr. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaksel i kvinidin). 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 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 sa supstratima CYP2D6, međutim, savjetuje se oprez kod supstrata CYP2D6 s uskom terapijskom širinom, poput metoprolola. U bolesnika liječenih metoprololom potrebno je razmisliti o kliničkom nadzoru.

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 koji su tireidektomirani i uzimaju levotiroksin, izloženost levotiroksinu u plazmi može biti smanjena, uz istodobnu primjenu imatiniba (vidjeti dio 4.4) te se stoga preporučuje oprez. Međutim, mehanizam uočene interakcije trenutno nije poznat.

U Ph+ ALL bolesnika postoji kliničko iskustvo istodobne primjene imatiniba s kemoterapijom (vidjeti dio 5.1), no interakcije lijekova između imatiniba i onih u kemoterapijskim protokolima nisu dobro definirane. 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 zahtijeva posebne mjere opreza.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i u razdoblju od najmanje 15 dana nakon prestanka liječenja lijekom Imatinib Teva.

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. 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 njegova primjena nije izrazito neophodna. Ako se primjenjuje tijekom trudnoće, bolesnica mora biti informirana o potencijalnom riziku za fetus.

Dojenje

Postoje ograničene informacije o izlučivanju imatiniba u majčino mlijeko. Ispitivanja u dvije dojilje su otkrila da se i imatinib i njegov djelatni metabolit izlučuju 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 ne smiju dojiti tijekom liječenja i u razdoblju od najmanje 15 dana nakon prestanka liječenja lijekom Imatinib Teva.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nije bilo utjecaja na plodnost mužjaka i ženki štakora, iako su uočeni učinci na reproduktivne parametre (vidjeti dio 5.3). Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima koji primaju imatinib o njegovom učinku na plodnost i gametogenezu. Bolesnici zabrinuti radi svoje plodnosti tijekom liječenja imatinibom 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 brojne komorbiditete koji otežavaju utvrđivanje uzročnosti nuspojava zbog niza simptoma vezanih za osnovnu bolest, njezinu progresiju te istodobnu primjenu mnogobrojnih lijekova.

U kliničkim ispitivanjima KML-a ukidanje lijeka zbog nuspojava povezanih s njegovom primjenom zapaženo je u 2,4% novodijagnosticiranih bolesnika, 4% bolesnika u kasnoj kroničnoj fazi nakon neuspjeha terapije interferonom, 4% bolesnika u ubrzanj 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 nuspojava povezanih s njegovom primjenom.

Kod svih indikacija su nuspojave bile slične, uz dvije iznimke. U bolesnika s KML-om uočen je veći postotak mijelosupresije, nego u bolesnika s GIST-om, što je vjerojatno uzrokovano osnovnom bolešću. U ispitivanju kod bolesnika 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 lokalizacija GI tumora (vidjeti dio 4.4). Gastrointestinalno i tumorsko krvarenje može biti ozbiljno, a katkada i smrtonosno. Najčešće zabilježene nuspojave ($\geq 10\%$), u obje bolesti, koje su povezane s primjenom lijeka, 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 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 visokim dozom kemoterapije u Ph+ ALL bolesnika, uočeno je prolazno jetreno oštećenje u obliku povišenja transaminaza 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. Baza sigurnosnih podataka za djecu s Ph+ALL 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 privremeno ukine imatinib 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.

Nuspojave

Nuspojave zabilježene u više od jednoga izoliranog slučaja navedene su niže u tekstu po klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti se definiraju 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

Infekcije i infestacije	
Manje često	Herpes zoster, herpes simplex, nazofaringitis, upala pluća ¹ , sinusitis, celulitis, infekcija gornjih dišnih puteva, gripa, infekcija mokraćnog sustava, gastroenteritis, sepsa
Rijetko	Gljivična infekcija
Nepoznato	Ponovna aktivacija hepatitisa B*
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Rijetko	Sindrom lize tumora
Nepoznato	Tumorsko krvarenje/tumorska nekroza*
Poremećaji imunološkog sustava	
<i>Nepoznato:</i>	Anafilaktički šok*
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	Neutropenija, trombocitopenija, anemija
Često	Pancitopenija, febrilna neutropenija
Manje često	Trombocitemija, limfopenija, depresija koštane srži, eozinofilija, limfadenopatija
Rijetko	Hemolitička anemija, trombotična mikroangiopatija

Poremećaji metabolizma i prehrane	
Često	Anoreksija
Manje često	Hipokalijemija, povećan apetit, hipofosfatemija, smanjen apetit, dehidracija, giht, hiperuricemija, hiperkalcemija, hiperglikemija, hiponatrijemija
Rijetko	Hiperkalijemija, hipomagnezijemija
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Nesanica
Manje često	Depresija, smanjeni libido, anksioznost
Rijetko	Konfuzno stanje
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Glavobolja ²
Često	Omaglica, parestezija, poremećaj okusa, hipoestezija
Manje često	Migrena, pospanost, sinkopa, periferna neuropatija, poremećaj pamćenja, ishijalgija, sindrom nemirnih nogu, tremor, cerebralno krvarenje
Rijetko	Povišen intrakranijalni tlak, konvulzije, optički neuritis
Nepoznato	Cerebralni edem*
Poremećaji oka	
Često	Edem kapaka, pojačano suzenje, konjunktivalno krvarenje, konjunktivitis, suhe oči, zamagljen vid
Manje često	Iritacija oka, bol u oku, orbitalni edem, krvarenje bjeloočnice, krvarenje mrežnice, blefaritis, makularni edem
Rijetko	Katarakta, glaukom, papiloedem
<i>Nepoznato:</i>	Krvarenje u staklasto tijelo*
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često	Vrtoglavica, tinitus, gubitak sluha
Srčani poremećaji	
Manje često	Palpitacije, tahikardija, kongestivno zatajenje srca ³ , plućni edem
Rijetko	Aritmija, fibrilacija atrijska, srčani zastoj, infarkt miokarda, angina pectoris, perikardijalna efuzija
<i>Nepoznato:</i>	Perikarditis*, tamponada srca*
Krvožilni poremećaji⁴	
Često	Crvenilo uz osjećaj vrućine, hemoragija
Manje često	Hipertenzija, hematoma, subduralni hematoma, periferna hladnoća, hipotenzija, Raynaudov fenomen
<i>Nepoznato:</i>	Tromboza/embolija*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Često	Dispneja, epistaksa, kašalj
Manje često	Pleuralni izljev ⁵ , faringolaringealna bol, faringitis
Rijetko:	Pleuralna bol, plućna fibroza, plućna hipertenzija, plućno krvarenje
<i>Nepoznato:</i>	Akutno zatajenje disanja ¹¹ *, intersticijska plućna bolest*
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Mučnina, proljev, povraćanje, dispepsija, bol u trbuhu ⁶
Često	Flatulencija, abdominalna distenzija, gastroezofagealni refluks, konstipacija, suhoća usta, gastritis
Manje često	Stomatitis, ulceracija u ustima, gastrointestinalno krvarenje ⁷ , podrigivanje, melena, ezofagitis, ascites, želučani ulkus, hematemeza, heilitis, disfagija, pankreatitis
Rijetko	Kolitis, ileus, upalna bolest crijeva
<i>Nepoznato:</i>	Ileus/intestinalna opstrukcija*, gastrointestinalna perforacija*, divertikulitis*, gastrična antralna vaskularna ektazija (GAVE)*
Poremećaji jetre i žuči	
Često	Povišeni jetreni enzimi
Manje često	Hiperbilirubinemija, hepatitis, žutica
Rijetko	Zatajenje jetre ⁸ , nekroza jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	

Vrlo često	Periorbitalni edem, dermatitis/ekcem/osip
Često	Svrbež, edem lica, suhoća kože, eritem, alopecija, noćno znojenje, fotosenzitivnost
Manje često	Pustularni osip, kontuzije, pojačano znojenje, urtikarija, ekhimoza, povećana sklonost modricama, hipotrihoza, hipopigmentacija kože, ekfolijativni dermatitis, onihoklazija, folikulitis, petehije, psorijaza, purpura, hiperpigmentacija kože, bulozne erupcije, panikulitis ¹²
Rijetko	Akutna febrilna neutrofilna dermatoza (Sweetov sindrom), promjena boje nokta, angioedem, vezikularni osip, multiformni eritem, leukocitoklastični vaskulitis, Stevens-Johnsonov sindrom, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), pemfigus*
<i>Nepoznato:</i>	Sindrom palmoplantarne eritrodisestezije*, lihenoidna keratoza*, lichen planus*, toksična epidermalna nekroliza*, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)*, pseudoporfirija*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često	Spazam mišića i grčevi, mišićno-koštana bol uključujući mialgiju ⁹ , artralgiu, bol u kostima ¹⁰
Često	Oticanje zglobova
Manje često	Ukočenost zglobova i mišića, osteonekroza*
Rijetko	Slabost mišića, artritis, rabdomioliza/miopatija
<i>Nepoznato:</i>	Zastoj u rastu kod djece*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Manje često	Bubrežna bol, hematurija, akutno zatajenje bubrega, učestalo mokrenje
<i>Nepoznato:</i>	Kronično zatajenje bubrega
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često	Ginekomastija, erektilna disfunkcija, menoragija, nepravilne menstruacije, poremećaj seksualne funkcije, bol u bradavicama, povećanje dojki, edem skrotuma
Rijetko	Hemoragija žutog tijela/hemoragična cista jajnika
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	Retencija tekućine i edem, umor
Često	Slabost, vrućica, anasarka, zimica, tresavica
Manje često	Bol u prsnom košu, malaksalost
Pretrage	
Vrlo često	Povećana tjelesna težina
Često	Smanjena tjelesna težina
Manje često	Povišen kreatinin u krvi, povišena kreatin-fosfokinaza u krvi, povišena laktat-dehidrogenaza u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi
Rijetko	Povišena amilaza u krvi

* Ove vrste reakcija zabilježene su uglavnom nakon stavljanja imatiniba 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.
- 2 Glavobolja je bila najčešća u bolesnika s GIST-om.
- 3 Na temelju procjene bolesnik-godina, srčani događaji uključujući kongestivno zatajenje srca su bili 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 s transformiranim KML-om (ubrzana faza i blastična kriza).
- 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 su najčešće 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 ili nakon prekida liječenja.
 - 10 Mišićno-koštana bol i vezane nuspojave su češće uočeni u bolesnika s KML-om, nego u bolesnika s GIST-om.
 - 11 Smrtni slučajevi zabilježeni su u bolesnika s uznapredovalom bolešću, teškim infekcijama, teškom neutropenijom i drugim ozbiljnim popratnim stanjima.
 - 12 Uključujući nodozni eritem.

Opis odabranih nuspojava

Ponovna aktivacija hepatitisa B

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

U KML-u, citopenije su, osobito neutropenija i trombocitopenija, bile stalni nalaz u svim ispitivanjima, s naznakom da je učestalost veća uz visoke doze ≥ 750 mg (ispitivanje faze I). Međutim, pojava citopenija također je jasno ovisila o fazi bolesti, kod čega je učestalost neutropenija 3. i 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 ubrzanju fazi (59-64% i 44-63% za neutropeniju odnosno 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 lijeka. U pedijatrijskih bolesnika s KML-om najčešće uočene toksičnosti bile su citopenije 3. ili 4. stupnja uključujući neutropeniju, trombocitopeniju i anemiju. One su se općenito javljale unutar prvih nekoliko mjeseci terapije.

U ispitivanju s bolesnicima s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om, anemija 3. i 4. stupnja zabilježena je u 5,4% odnosno 0,7% bolesnika i mogla je biti povezana 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 (Lkc) 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 jetrenih laboratorijskih nalaza u manje od 1% bolesnika s KML-om. U bolesnika s GIST-om (studija B2222), kod njih 6,8% zapaženo je povišenje ALT (alanin-aminotransferaza) 3. ili 4. stupnja, a kod 4,8% povišenje AST (aspartat-aminotransferaza) 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 izolirani spontani i literaturni 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 u različitim rasponima doza:

Populacija odraslih osoba

1200 mg do 1600 mg (trajanje je variralo između jednog i 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 bolesnika s mučninom, povraćanjem, bolovima u trbuhu, vrućicom, oticanjem lica, smanjenim brojem neutrofila, povišenjem vrijednosti transaminaza.

8 g 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 pratiti bolesnika i provoditi odgovarajuće suportivno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori BCR-ABL tirozin kinaze, ATK oznaka: L01EA01

Mehanizam djelovanja

Imatinib je mala molekula, inhibitor protein-tirozin kinaze, koji 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 stanična zbivanja posredovana aktivacijom tih receptorskih kinaza.

Farmakodinamički učinci

Imatinib je inhibitor protein-tirozin kinaze koji snažno inhibira Bcr-Abl tirozin kinazu na *in vitro*, staničnoj te *in vivo* razini. Supstancija selektivno inhibira proliferaciju te inducira apoptozu u Bcr-Abl pozitivnim staničnim linijama, kao i u svježim leukemijskim stanicama osoba s Ph+KML-om i akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL).

Supstancija pokazuje *in vivo* antitumorsko djelovanje kao monoterapija 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 stanična zbivanja posredovana PDGF-om i SCF-om. *In vitro*, imatinib inhibira proliferaciju te inducira apoptozu u stanicama gastrointestinalnog stromalnog tumora (GIST) koje ispoljavaju aktivaciju kit mutacije. U patogenezu MDS/MPB-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 ukupnim hematološkim i citogenetskim stopama odgovora i preživljenju bez znakova progresije bolesti. Osim kod novodijagnosticirane kronične faze KML-a, ne postoje kontrolirana ispitivanja koja demonstriraju kliničku korist, kao što je poboljšanje simptoma povezanih s bolešću ili povećano preživljenje.

Tri velika, internacionalna, otvorena, nekontrolirana klinička ispitivanja faze II provedena su u bolesnika s Ph+ KML-om u uznapredovalo, blastičnoj ili ubrzanoj fazi bolesti, drugim Ph+ leukemijama ili u bolesnika s KML-om u kroničnoj fazi, ali kojih nije uspjela prethodna terapija interferonom-alfa (IFN). U bolesnika s novodijagnosticiranim Ph+ KML-om provedeno je jedno veliko, otvoreno, multicentrično, internacionalno, randomizirano ispitivanje faze III. Osim toga, djeca su liječena u dva ispitivanja faze I i jednom ispitivanju faze II.

U svim kliničkim ispitivanjima 38-40 % bolesnika bilo je u dobi ≥ 60 godina, a 10-12% bolesnika bilo je u dobi ≥ 70 godina.

Kronična faza, novodijagnosticirani

U ovom ispitivanju faze III. u odraslih bolesnika uspoređivalo se liječenje ili monoterapijom imatinibom ili kombinacijom interferona-alfa (IFN) plus citarabina (Ara-C). Bolesnicima koji su pokazivali izostanak odgovora (izostanak potpunog hematološkog odgovora (CHR) nakon 6 mjeseci, porast broja leukocita, nikakav veliki citogenetski odgovor (MCyR) nakon 24 mjeseca), gubitak odgovora (gubitak CHR-a ili MCyR-a) ili tešku nepodnošljivost liječenja, odobreno je da prijeđu u drugi terapijski krak. U kraku koji je primao imatinib, bolesnici su liječeni dozom od 400 mg na dan. U kraku koji je primao IFN, bolesnici su liječeni ciljanom dozom IFN-a od 5 MIU/m²/dan supkutano u kombinaciji sa supkutanim Ara-C u dozi od 20 mg/m²/dan u trajanju od 10 dana/mjesec.

Ukupan broj od 1106 bolesnika je randomiziran po 553 ispitanika u svaki krak. Početne karakteristike bile su dobro uravnotežene između oba kraka. Medijan dobi je iznosio 51 godinu (u rasponu od 18-70 godina), kod čega je 21,9% bolesnika bilo ≥ 60 godina. Bilo je 59% muškaraca i 41% žena; 89,9% bijelaca i 4,7% crnaca. Sedam godina nakon uključivanja posljednjeg bolesnika, medijan trajanja prve linije liječenja bio je 82 mjeseca u kraku koji je primao imatinib, odnosno 8 mjeseci u kraku koji je primao IFN. Medijan trajanja druge linije liječenja za imatinib bio je 64 mjeseca. Ukupno gledajući, prosječna vrijednost dnevne doze dane bolesnicima koji su primali prvu liniju liječenja imatinibom iznosila je 406 ± 76 mg. Primarni ishod ispitivanja djelotvornosti bio je preživljenje bez progresije. Progresija je definirana kao bilo koji od sljedećih događaja: progresija u ubranu fazu ili blastičnu krizu, smrt, gubitak CHR-a ili MCyR-a, ili u bolesnika koji ne postižu CHR povećanje broja leukocita unatoč odgovarajućem terapijskom liječenju. Veliki citogenetski odgovor, hematološki odgovor, molekularni odgovor (procjena minimalnog zaostatka bolesti), vrijeme do ubrzane faze ili blastične krize i preživljenje, glavni su sekundarni ishodi. Odgovori su prikazani u Tablici 2.

Tablica 2 Odgovor u ispitivanju novodijagnosticiranog KML-a (84-mjesečni podaci)

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

Citogenetski odgovor		
Veliki odgovor n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% CI]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
Potpuni CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Djelomični CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekularni odgovor**		
Veliki odgovor nakon 12 mjeseci (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Veliki odgovor nakon 24 mjeseca (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Veliki odgovor nakon 84 mjeseca (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
p<0,001, Fischerov egzakti test		
** postotci molekularnog odgovora se temelje na dostupnim uzorcima		
Kriteriji hematološkog odgovora (svi se odgovori moraju potvrditi nakon ≥4 tjedna):		
L <10 x 10 ⁹ /l, trombociti <450 x 10 ⁹ /l, mijelociti+metamijelociti <5% u krvi, nema blasta i promijelocita u krvi, bazofili < 20%, nema ekstramedularne zahvaćenosti		
Kriteriji citogenetskog odgovora: potpun (0% Ph+ metafaza), djelomičan (1-35%), manji (36-65%) ili minimalan (66-95%). Veliki odgovor (0-35%) je kombinacija potpunih i djelomičnih odgovora.		
Kriteriji velikog molekularnog odgovora: u perifernoj krvi, sniženje ≥3 logaritma u količini Bcr-Abl transkripcija (mjereno kvantitativnom real-time PCR metodom pomoću reverzne transkriptaze) u odnosu na standardiziranu osnovnu vrijednost.		

Stope potpunog hematološkog odgovora, velikog citogenetskog odgovora (MCyR) i potpunog citogenetskog odgovora (CCyR) za prvu liniju liječenja procijenjene su korištenjem Kaplan-Meierovog pristupa, pri čemu su izostanci odgovora izostavljeni kod datuma zadnjeg pregleda. Korištenjem tog pristupa, procijenjene kumulativne stope odgovora za prvu liniju liječenja imatinibom su se poboljšale od 12 mjeseci do 84 mjeseca terapije kako slijedi: CHR od 96,4% do 98,4% i CcyR od 69,5% do 87,2%.

Nakon 7 godina praćenja, u kraku koji je primao imatinib bilo je 93 (16,8%) događaja progresije: 37 (6,7%) je uključivalo progresiju u ubranu fazu/blastičnu krizu, 31 (5,6%) gubitak MCyR-a, 15 (2,7%) gubitak CHR-a ili povećanje broja leukocita i 10 (1,8%) smrtnih slučajeva nevezanih uz KML. S druge strane, u kraku koji je primao IFN+Ara-C bilo je 165 (29,8%) događaja, od kojih se 130 javilo tijekom prve linije liječenja IFN+Ara-C-om.

Procijenjena stopa bolesnika bez progresije u ubranu fazu ili blastičnu krizu nakon 84 mjeseca bila je značajno viša u kraku koji je primao imatinib u usporedbi s krakom koji je primao IFN (92,5% prema 85,1%, p<0,001). Godišnja stopa progresije u ubranu fazu ili blastičnu krizu smanjivala se s vremenom trajanja terapije, i bila je manja od 1% godišnje u četvrtoj i petoj godini. Procijenjena stopa preživljenja bez progresije nakon 84 mjeseca bila je 81,2% u kraku koji je primao imatinib i 60,6% u kontrolnom kraku (p<0,001%). Kod imatiniba su se godišnje stope progresije bilo koje vrste također smanjivale s vremenom.

Ukupno je umro 71 (12,8%) bolesnik iz skupine koja je primala imatinib i 85 (15,4%) bolesnika iz skupine koja je primala IFN+Ara-C. Nakon 84 mjeseca, procijenjeno ukupno preživljenje iznosi 86,4% (83, 90) u odnosu na 83,3% (80, 87) u randomiziranim skupinama koje primaju imatinib odnosno IFN+Ara-C (p=0,073, log-rang test). Na to vrijeme-do događaja kao cilj ispitivanja je snažno utjecala visoka stopa prelazaka sa IFN+Ara-C na imatinib. Učinak liječenja imatinibom na preživljenje u kroničnoj fazi novodijagnosticiranog KML-a je dodatno ispitivan u retrospektivnoj analizi gore navedenih imatinib podataka uz primarne podatke iz drugog ispitivanja faze III u kojem je primjenjivan IFN+Ara-C (n=325) u identičnom režimu. U toj retrospektivnoj analizi pokazana je superiornost imatiniba nad IFN+Ara-C-om u ukupnom preživljenju (p<0,001); unutar 42 mjeseca, umrlo je 47 (8,5%) bolesnika na imatinibu i 63 (19,4%) bolesnika na IFN+Ara-C-u.

Stupanj citogenetskog odgovora i molekularnog odgovora imao je jasan učinak na dugotrajne ishode u bolesnika na imatinibu. Dok je otprilike 96% bolesnika s CCyR-om, odnosno 93% bolesnika s PCyR-om nakon 12 mjeseci bilo bez progresije u ubranu fazu/blastičnu krizu nakon 84 mjeseca, samo je

81% bolesnika bez MCyR nakon 12 mjeseci bilo bez progresije u uznapredovali KML nakon 84 mjeseca ($p < 0,001$ ukupno, $p = 0,25$ između CCyR-a i PCyR-a). Za bolesnike sa smanjenjem Bcr-Abl transkripcija za najmanje 3 logaritma nakon 12 mjeseci, vjerojatnost zadržavanja stanja bez progresije u ubrzanu fazu/blastičnu krizu bila je 99% nakon 84 mjeseca. Slični nalazi su nađeni i na temelju analize pokazatelja nakon 18 mjeseci.

U toj studiji, dozvoljena su povišenja doze od 400 mg na dan na 600 mg na dan, zatim od 600 mg na dan na 800 mg na dan. Nakon 42 mjeseca praćenja, 11 bolesnika doživjelo je potvrđeni gubitak (unutar 4 tjedna) njihovog citogenetskog odgovora. Od tih 11 bolesnika, 4 bolesnika su prešla na višu dozu do 800 mg na dan te ih je dvoje ponovno postiglo citogenetski odgovor (1 djelomični i 1 potpuni, a taj je također postigao i molekularni odgovor), dok je od 7 bolesnika koji nisu prešli na višu dozu samo jedan ponovno postigao potpuni citogenetski odgovor. Postotak nekih nuspojava bio je viši u 40 bolesnika u kojih je doza povećana na 800 mg na dan, u usporedbi s populacijom bolesnika prije povećanja doze ($n = 551$). Češće nuspojave su uključivale gastrointestinalna krvarenja, konjunktivitis i povišenje transaminaza ili bilirubina. Ostale nuspojave su zabilježene s nižom ili istom učestalošću.

Kronična faza, neuspjeh interferona

532 odrasla bolesnika liječena su s početnom dozom od 400 mg. Bolesnici su bili raspoređeni u tri glavne kategorije: hematološki neuspjeh (29%), citogenetski neuspjeh (35%) ili nepodnošenje interferona (36%). Bolesnici su prethodno primali IFN terapiju u medijanu trajanja od 14 mjeseci u dozama $\geq 25 \times 10^6$ IU/tjedan i svi su bili u završnoj kroničnoj fazi, sa medijanom vremena od postavljanja dijagnoze od 32 mjeseca. Primarna varijabla djelotvornosti ispitivanja bila je stopa većeg citogenetskog odgovora (potpuni plus djelomični odgovor, 0 do 35% Ph+ metafaza u koštanoj srži).

U ovom je ispitivanju kod 65% bolesnika postignut veliki citogenetski odgovor koji je bio potpun u 53% (potvrđeno 43%) bolesnika (Tablica 3). Potpuni je hematološki odgovor postignut u 95% bolesnika.

Ubrzana faza

Uključeno je 235 odraslih bolesnika s bolešću u ubrzanj fazi. Prvih je 77 bolesnika počelo s dozom od 400 mg, protokol je naknadno promijenjen tako da je dozvoljavao veće doziranje, pa je ostalih 158 bolesnika započelo s dozom od 600 mg.

Primarna varijabla djelotvornosti bila je stopa hematološkog odgovora, koja je zabilježena bilo 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. Potvrđeni hematološki odgovor je postignut u 71,5% bolesnika (Tablica 3). Važno je napomenuti da je 27,7% bolesnika također postiglo veliki citogenetski odgovor, koji je bio potpun u 20,4% (potvrđeno 16%) bolesnika. Za bolesnike liječene dozom od 600 mg, trenutne procjene za medijan vrijednosti preživljenja bez progresije te ukupno preživljenje iznose 22,9, odnosno 42,5 mjeseca.

Mijeloična blastična kriza

U ispitivanje je uključeno 260 bolesnika s mijeloičnom blastičnom krizom. Njih je 95 (37%) prethodno primilo kemoterapiju zbog liječenja bilo ubrzanj 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 kompletni hematološki odgovor, stanje bez znakova leukemije ili kao vraćanje u kroničnu fazu KML-a, uz primjenu istih kriterija kao i kod ispitivanja u ubrzanj fazi. 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 s 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.

Limfatična blastična kriza

U ispitivanjima faze I uključen je ograničeni broj bolesnika (n=10). Stopa hematološkog odgovora bila je 70% uz trajanje od 2 do 3 mjeseca.

Tablica 3 Odgovor u ispitivanjima KML-a u odraslih

	Studija 0110 37-mjesečni podaci Kronična faza, neuspjeh IFN terapije (n=532)	Studija 0109 40,5-mjesečni podaci Ubrzana faza (n=235)	Studija 0102 38-mjesečni podaci Mijeloična blastična kriza (n=260)
	% bolesnika (CI _{95%})		
Hematološki odgovor ¹	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Potpuni hematološki odgovor (CHR)	95%	42%	8%
Nema dokaza leukemije (NEL)	nije primjenjivo	12%	5%
Vraćanje na kroničnu fazu (RTC)	nije primjenjivo	17%	18%
Veliki citogenetski odgovor ²	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Potpuni (Potvrđeni ³) [95% CI]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Djelomični	12%	7%	8%
¹ Kriteriji hematološkog odgovora (svi se odgovori moraju potvrditi nakon ≥4 tjedna): CHR: Studija 0110 [L <10 x 10 ⁹ /l, trombociti <450 x 10 ⁹ /l, mijelociti+metamijelociti <5% u krvi, u krvi nema blasta i promijelocita, bazofili <20%, nema ekstramedularne zahvaćenosti], a u studijama 0102 i 0109 [ABN ≥1,5 x 10 ⁹ /l, trombociti ≥100 x 10 ⁹ /l, nema blasta u krvi, blasti u KS <5% i nema ekstramedularne bolesti] NEL Isti kriteriji kao za CHR, ali je ABN ≥1 x 10 ⁹ /l, a trombociti ≥20 x 10 ⁹ /l (samo 0102 i 0109) RTC <15% blasta u KS i PK, <30% blasta+promijelocita u KS i PK, <20% bazofila u PK, nema ekstramedularne bolesti osim u slezeni i jetri (samo za 0102 i 0109). KS = koštana srž, PK = periferna krv			
² Kriteriji citogenetskog odgovora: Veliki odgovor je kombinacija potpunih i djelomičnih odgovora: potpuni (0% Ph+ metafaza), djelomični (1-35%)			
³ Potpuni citogenetski odgovor potvrđen drugom citogenetskom procjenom koštane srži koja je provedena najmanje jedan mjesec nakon početnog ispitivanja koštane srži.			

Pedijatrijska populacija

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 je kod 46% prethodno učinjena transplantacija koštane srži (BMT), a 73% bolesnika primalo je kemoterapiju s više lijekova. Bolesnici su liječeni dozama imatiniba od 260 mg/m²/dan (n=5), 340 mg/m²/dan (n=9), 440 mg/m²/dan (n=7), te 570 mg/m²/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 je uključen u otvoreno, multicentrično, ispitivanje faze II s jednim krakom. Bolesnici su liječeni s 340 mg/m²/dan imatiniba, bez prekida u odsutnosti toksičnosti vezane uz dozu. Liječenje imatinibom izazvalo je brzi odgovor pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om sa CHR-om od

78% nakon 8 tjedana terapije. Visoka stopa CHR-a je praćena razvojem kompletnog citogenetskog odgovora (CCyR) od 65% što je usporedivo s rezultatima dobivenim u odraslih. Osim toga, parcijalni 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 imatiniba u svim podskupinama pedijatrijske populacije s Ph+ KML-om (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Klinička ispitivanja kod Ph+ ALL-a

Novodijagnosticirana Ph+ ALL

U kontroliranom ispitivanju (ADE10) imatiniba u odnosu na kemoterapiju u 55 novodijagnosticiranih bolesnika u dobi od 55 godina i više, imatinib je kao monoterapija izazvao značajno višu stopu kompletnog hematološkog odgovora od kemoterapije (96,3% u odnosu na 50%; $p=0,0001$). Kada je terapija imatinibom primijenjena bolesnicima koji nisu odgovorili ili su slabo odgovorili na kemoterapiju, 9 od 11 bolesnika (81,8%) postiglo je kompletni hematološki odgovor. Ovaj klinički učinak povezan je s većim smanjenjem bcr-abl prijepisa 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 prijepisa bile su identične u oba kraka nakon 8 tjedana. Kao što se očekivalo na temelju dizajna studije, nije uočena razlika u trajanju remisije, preživljenju bez znakova ili ukupnom preživljenju, premda su bolesnici s kompletnim molekularnim odgovorom i s minimalnom rezidualnom bolešću imali bolji ishod u smislu dužine remisije ($p=0,01$) i preživljenja bez znakova bolesti ($p=0,02$).

Rezultati uočeni u populaciji od 211 novodijagnosticiranih bolesnika s Ph+ ALL-om u četiri nekontrolirana klinička ispitivanja (AAU02, ADE04, AJP01 i AUS01) su u skladu s gore opisanim rezultatima. Imatinib u kombinaciji s indukcijskom kemoterapijom (vidjeti Tablicu 3) rezultira postizanjem stope kompletnog hematološkog odgovora od 93% (147 od 158 evaluiranih bolesnika) i stope velikog citogenetskog odgovora od 90% (19 od 21 evaluiranog bolesnika). Kompletni molekularni odgovor postignut je u 48% (49 od 102 evaluirana bolesnika). Preživljenje bez znakova (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 4 Režim kemoterapije korišten u kombinaciji s imatinibom

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

Predfaza	DEX 10 mg/m ² peroralno, dani 1-5; CP 200 mg/m ² i.v., dani 3-5; MTX 15 mg intratekalno, dan 1
Indukcijska terapija I	DEX 10 mg/m ² peroralno, dani 1-5; VCR 2 mg i.v., dani 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m ² i.v., dani 6-7, 13-14
Indukcijska terapija II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), dani 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dani 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² peroralno, dani 26-46
Konsolidacijska terapija	DEX 10 mg/m ² peroralno, dani 1-5; Vindezin 3 mg/m ² i.v., dan 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h), dan 1; Etopozid 250 mg/m ² i.v. (1 h) dani 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 h, svakih 12 h), dan 5
Studija AJP01	
Indukcijska terapija	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h), dan 1; Daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 h), dani 1-3; Vinkristin 1,3 mg/m ² i.v., dani 1, 8, 15, 21; Prednizolon 60 mg/m ² /dan peroralno
Konsolidacijska terapija	Izmjenični tijek kemoterapije: visoka doza kemoterapije s MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), dan 1, i Ara-C 2 g/m ² i.v. (svakih 12 h), dani 2-3, kroz 4 ciklusa
Održavanje	VCR 1,3 g/m ² i.v., dan 1; Prednizolon 60 mg/m ² peroralno, dani 1-5
Studija AUS01	
Indukcijsko-konsolidacijska terapija	Hiper-CVAD režim: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, svakih 12 h), dani 1-3; Vinkristin 2 mg i.v., dani 4, 11; Doksorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 h), dan 4; DEX 40 mg/dan na dane 1-4 i 11-14, izmjenjivano s MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), dan 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, svakih 12 h), dani 2-3 (ukupno 8 ciklusa)
Održavanje	VCR 2 mg i.v. mjesečno tijekom 13 mjeseci; Prednizolon 200 mg peroralno, 5 dana na mjesec tijekom 13 mjeseci
Svi terapijski protokoli uključuju primjenu steroida radi profilakse CNS-a.	
Ara-C: citozin arabinozid; CP: ciklofosamid; DEX: deksametazon; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: tenipozid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenski	

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju I2301 ukupno 93 djece, adolescenata i mladih odraslih osoba (u dobi od 1 do 22 godine) s Ph+ ALL bilo je uključeno u otvoreno, multicentrično, sekvencijsko kohortno, nerandomizirano ispitivanje faze III u kojem su primali imatinib (340 mg/m²/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 preživljavanja 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 preživljavanje 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 5 Režim kemoterapije primijenjen u kombinaciji s imatinibom u ispitivanju I2301

Konsolidacijska terapija 1 (3 tjedna)	VP-16 (100 mg/m ² /dan, i.v.): dani 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m ² /dan, i.v.): dani 1-5 MESNA (360 mg/m ² /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 ANC >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	Metotreksat (5 g/m ² kroz 24 sata, i.v.): dan 1 Leucovorin (75 mg/m ² u 36. satu, i.v.; 15 mg/m ² i.v. ili p.o. svakih 6 sati x

(3 tjedna)	6 doza)iii: Dani 2 i 3 Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dan 1 ARA-C (3 g/m ² /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 ANC >1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti
Reindukcijska terapija 1 (3 tjedna)	VCR (1,5 mg/m ² /dan, i.v.): dani 1, 8, i 15 DAUN (45 mg/m ² /dan bolus, i.v.): dani 1 i 2 CPM (250 mg/m ² /doza svakih 12 sati x 4 doze, i.v.): dani 3 i 4 PEG-ASP (2500 IU/m ² , i.m.): dan 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 5-14 ili do porasta ANC >1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 15 DEX (6 mg/m ² /dan, p.o.): dani 1-7 i 15-21
Intenzifikacijska terapija 1 (9 tjedana)	Metotreksat (5 g/m ² kroz 24 sata, i.v.): dani 1 i 15 Leucovorin (75 mg/m ² u 36. satu, i.v.; 15 mg/m ² 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 ² /dan, i.v.): dani 22-26 CPM (300 mg/m ² /dan, i.v.): dani 22-26 MESNA (150 mg/m ² /dan, i.v.): dani 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 27-36 ili do porasta ANC >1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti ARA-C (3 g/m ² , svakih 12 sati, i.v.): dani 43, 44 L-ASP (6000 IU/m ² , i.m.): dan 44
Reindukcijska terapija 2 (3 tjedna)	VCR (1,5 mg/m ² /dan, i.v.): dani 1, 8 i 15 DAUN (45 mg/m ² /dan bolus, i.v.): dani 1 i 2 CPM (250 mg/m ² /doza svakih 12 sati x 4 doze, i.v.): Dani 3 i 4 PEG-ASP (2500 IU/m ² , i.m.): dan 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 5-14 ili do porasta ANC >1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 15 DEX (6 mg/m ² /dan, p.o.): dani 1-7 i 15-21
Intenzifikacijska terapija 2 (9 tjedana)	Metotreksat (5 g/m ² kroz 24 sata, i.v.): dani 1 i 15 Leucovorin (75 mg/m ² u36. satu, i.v.; 15 mg/m ² 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 ² /dan, i.v.): dani 22-26 CPM (300 mg/m ² /dan, i.v.): dani 22-26 MESNA (150 mg/m ² /dan, i.v.): dani 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 27-36 ili do porasta ANC >1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti ARA-C (3 g/m ² , svakih 12 sati, i.v.): dani 43, 44 L-ASP (6000 IU/m ² , i.m.): dan 44
Održavanje (8-tjedni ciklusi) Ciklusi 1–4	MTX (5 g/m ² kroz 24 sata, i.v.): dan 1 Leucovorin (75 mg/m ² u 36. satu, i.v.; 15 mg/m ² 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 ² , i.v.): dani 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dan, p.o.): dani 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dan, p.o.): dani 8-28 Metotreksat (20 mg/m ² /tjedan, p.o.): dani 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , i.v.): dani 29-33 CPM (300 mg/m ² , i.v.): dani 29-33 MESNA i.v., dani 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 34-43
Održavanje (8-tjedni ciklusi)	Kranijalna iradijacija (Samo blok br. 5) 12 Gy u 8 frakcija za sve bolesnike koji imaju CNS1 i CNS2 u trenutku

Ciklus 5	dijagnoze 18 Gy u 10 frakcija za bolesnike koji imaju CNS3 u trenutku dijagnoze VCR (1,5 mg/m ² /dan, i.v.): dani 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dan, p.o.): dani 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dan, p.o.): dani 11-56 (Uskratiti 6-MP tijekom 6-10 dana kranijalne iradijacije dana 1, ciklusa 5. Započeti 6-MP 1-og dana nakon završetka kranijalne iradijacije.) Metotreksat (20 mg/m ² /tjedan, p.o.): dani 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Održavanje (8-tjedni ciklusi) Ciklusi 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /dan, i.v.): dani 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dan, p.o.): dani 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dan, p.o.): dani 1-56 Metotreksat (20 mg/m ² /tjedan, p.o.): dani 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = faktor stimulacije rasta granulocita, VP-16 = etoposid, MTX = metotreksat, i.v. = intravenski, SC = potkožno, i.t. = intratekhalno, p.o. = oralno, i.m. = u mišić, ARA-C = citarabin, CPM = ciklofosamid, VCR = vinkristin, DEX = deksametazon, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E.Coli L-ASP = L-asparaginaza, PEG-ASP = PEG asparaginaza, MESNA= 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.

Recidivirajuća ili refraktorna Ph+ ALL

Primjena imatiniba kao monoterapije u bolesnika s recidivirajućom ili refraktornom Ph+ ALL, rezultirala je s odgovorom u 53 od 411 evaluirana bolesnika, sa stopom hematološkog odgovora od 30% (9% kompletni) 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 recidivirajućom ili refraktornom Ph+ ALL kretao se od 2,6 do 3,1 mjesec, a medijan ukupnog preživljenja kod 401 evaluiranog 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/MPB-a

Iskustvo s imatinibom u ovoj indikaciji je vrlo ograničeno te se temelji 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 boluju od životno ugrožavajućih bolesti povezanih s Abl, Kit ili PDGFR protein tirozin kinazama. Ovo je kliničko ispitivanje uključivalo 7 bolesnika s MDS/MPB-om koji su liječeni imatinibom 400 mg na dan. Tri bolesnika postigla su kompletni hematološki odgovor (CHR), a jedan bolesnik parcijalni hematološki odgovor (PHR). U vrijeme početne analize, kod tri od četiri bolesnika s utvrđenom preuredbom gena za PDGFR razvio se hematološki odgovor (2 CHR i 1 PHR). Starost 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- β preraspodjelom, a koji su liječeni imatinibom. 23 bolesnika uključena u ovaj registar primala su imatinib 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, verificirana su dodatna 24 bolesnika s MDS/MPB-om u 13 publikacija. 21 bolesnik je liječen imatinibom 400 mg na dan, dok su preostala 3 bolesnika primala niže doze. U jedanaest bolesnika otkrivene su preuredbe gena za PDGFR, od kojih je njih 9 postiglo CHR, a 1 PHR. Starost tih bolesnika se kretala 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 12 bolesnika s MDS/MPB-om s preuredbom gena za PDGFR (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 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 preuredbom 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/m² na dan. Svi su bolesnici postigli kompletni 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 životno ugrožavajućih bolesti povezanih s Abl, Kit ili PDGFR protein tirozin kinazama. U tom kliničkom ispitivanju, 14 bolesnika s HES/KEL-om je liječeno imatinibom u dozi 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 evaluirane u 117 od ukupno 176 bolesnika. U 61 od tih 117 bolesnika identificirana je fuzijska kinaza FIP1L1-PDGFR α . Dodatna četiri bolesnika s HES-om bila su pozitivna za FIP1L1-PDGFR α u ostala 3 objavljena slučaja. Svih 65 bolesnika s pozitivnom FIP1L1-PDGFR α fuzijskom kinazom postiglo je CHR koji se održao mjesecima (raspon od 1+ do 44+ mjeseci, izostavljeno u trenutku izvještavanja). Kao što je zabilježeno u nedavnoj publikaciji, 21 od tih 65 bolesnika također je postiglo kompletnu molekularnu remisiju s medijanom praćenja od 28 mjeseci (raspon 13-67 mjeseci). Starost 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/sredoprsju, 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 preuredbom gena za PDGFR. Dob tih bolesnika bila je u rasponu od 2 do 16 godina, a imatinib se primjenjivao u dozi od 300 mg/m² na dan ili u dozama u rasponu od 200 do 400 mg na dan. Svi su bolesnici postigli kompletan hematološki odgovor, kompletan citogenetski odgovor i/ili kompletan molekularni odgovor.

Klinička ispitivanja kod inoperabilnog i/ili metastazirajućeg GIST-a

Kod bolesnika s inoperabilnim ili metastazirajućim malignim gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST) provedeno je jedno otvoreno, randomizirano, nekontrolirano, multinacionalno ispitivanje faze II. U to je ispitivanje uključeno i randomizirano 147 bolesnika kako bi na dan primali bilo 400 mg bilo 600 mg peroralno tijekom razdoblja do 36 mjeseci. Dob se tih bolesnika kretala od 18 do 83 godine, a imali su patološku dijagnozu Kit-pozitivnog malignog GIST-a koji je bio inoperabilan i/ili metastatski. Nakon pronalaska antigena, imunohistokemijske pretrage su rutinski provedene s Kit protutijelom (A-4502, poliklonski antiserum kunića, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, Kalifornija) prema analizi metodom kompleksa avidin-biotin-peroksidaze.

Primarni dokaz djelotvornosti temeljio se na objektivnim stopama odgovora. Za tumore je bilo potrebno da se mogu mjeriti na barem jednom mjestu bolesti, a karakterizacija odgovora bila je

temeljena na kriterijima grupacije Southwestern Oncology Group (SWOG). Rezultati su prikazani u Tablici 6.

Tablica 6 Najbolji tumorski odgovor u ispitivanju STIB2222 (GIST)

Najbolji odgovor	Sve doze (n=147)
	n (%)
Potpuni odgovor	1 (0,7)
Djelomični odgovor	98 (66,7)
Stabilna bolest	23 (15,6)
Progresija bolesti	18 (12,2)
Neprocijenjeno	5 (3,4)
Nepoznato	2 (1,4)

Nije bilo razlika u stopama odgovora između dvije dozirne skupine. Značajan broj bolesnika koji je imao stabilnu bolest u vrijeme interim analize je postigao djelomični odgovor s dužim liječenjem (medijan praćenja od 31 mjeseca). Medijan vremena do odgovora bio je 13 tjedana (95% CI 12-23). Medijan vremena do neuspjeha liječenja u bolesnika koji su odgovorili na terapiju bio je 122 tjedna (95% CI 106-147), odnosno 84 tjedana (95% CI 71-109) u ukupno ispitivanoj populaciji. Medijan vrijednosti ukupnog preživljenja nije dosegnut. Kaplan-Meierova procjena za preživljenje nakon 36-mjesečnog praćenja iznosi 68%.

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

Klinička ispitivanja kod adjuvantnog liječenja GIST-a

U sklopu adjuvantnog liječenja, imatinib je ispitivan u multicentričnom, dvostrukoslijepom, dugotrajnom placebo kontroliranom ispitivanju faze III (Z9001) koje je uključivalo 773 bolesnika. Dob tih bolesnika se kretala od 18 do 91 godine. Uključeni bolesnici imali su histološku dijagnozu primarnog GIST-a s imunokemijski dokazanom ekspresijom Kit proteina i veličinom tumora ≥ 3 cm u najvećem promjeru, uz potpunu makroskopsku resekciju primarnog GIST-a unutar 14-70 dana prije uključivanja u ispitivanje. Nakon resekcije primarnog GIST-a, bolesnici su randomizirani u jedan od dva kraka: imatinib 400 mg/dan ili odgovarajući placebo tijekom jedne godine.

Primarni ishod ispitivanja bilo je preživljenje bez recidiva bolesti, definirano kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma recidiva ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Imatinib je značajno produljio preživljenje bez recidiva bolesti, pri čemu je 75% bolesnika bilo bez recidiva nakon 38 mjeseci u imatinib skupini, u odnosu na 20 mjeseci u placebo skupini (95% CIs, [30 - nije moguće procijeniti], odnosno [14 - nije moguće procijeniti]); (omjer rizika = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Nakon jedne godine ukupno preživljenje bez recidiva bolesti bilo je značajno bolje za imatinib (97,7%) u odnosu na placebo (82,3%), ($p < 0,0001$). Rizik od recidiva bolesti je smanjen za otprilike 89% u usporedbi s placebom (omjer rizika = 0,113 [0,049-0,264]).

Rizik od recidiva bolesti u bolesnika nakon kirurškog uklanjanja primarnog GIST-a je retrospektivno procijenjen na temelju sljedećih prognostičkih faktora: veličina tumora, mitotski indeks, lokacija tumora. Podaci o mitotskom indeksu su bili dostupni za 556 od 713 bolesnika u populaciji planiranoj za liječenje (ITT – engl. intention-to-treat). Rezultati analize podskupine bolesnika razvrstane prema klasifikacijama rizika američkog Nacionalnog instituta za zdravstvo (NIH - National Institutes of Health) i Instituta za patologiju američkih oružanih snaga (AFIP - Armed Forces Institute of

Pathology) su prikazani u Tablici 7. U skupinama s niskim ili vrlo niskim rizikom nije uočena korist. Nije uočeno da bi liječenje povećavalo ukupno preživljenje.

Tablica 7 Sažetak analiza preživljenja bez recidiva bolesti u ispitivanju Z9001 prema NIH i AFIP klasifikacijama rizika

Kriterij rizika	Razina rizika	% bolesni kas	Broj događaja / broj bolesnika	Ukupni omjer rizika (95%CI)*	Stope preživljenja bez recidiva bolesti (%)	
					12 mjeseci	24 mjeseci
			imatinib vs. placebo		imatinib vs. placebo	imatinib vs. placebo
NIH	Niska	29,5	0/86 vs. 2/90	NP	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Srednja	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Visoka	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Vrlo niska	20,7	0/52 vs. 2/63	NP	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Niska	25,0	2/70 vs. 0/69	NP	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Srednja	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Visoka	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

* Potpuni period praćenja; NP – nije moguće procijeniti

Drugo otvoreno multicentrično ispitivanje faze III (SSG XVIII/AIO) uspoređivalo je 12 mjeseci liječenja imatinibom 400 mg/dan u odnosu na 36 mjeseci liječenja u bolesnika nakon kirurške resekcije GIST-a i jednog od sljedećeg: promjer tumora >5 cm i broj mitozu >5/50 u vidnom polju mikroskopa pri velikom povećanju (HPF, engl. high power fields); ili promjer tumora >10 cm i bilo koji broj mitozu ili tumor bilo koje veličine s brojem mitozu >10/50 HPF ili ruptura tumora u peritonealnu šupljinu. Ukupno 397 bolesnika je pristalo sudjelovati i biti randomizirano u ispitivanju (199 bolesnika u 12-mjesečni krak i 198 bolesnika u 36-mjesečni krak), pri čemu je medijan starosti bio 61 godina (raspon od 22 do 84 godina). Medijan vremena praćenja bio je 54 mjeseca (od datuma randomizacije do završetka prikupljanja podataka), pri čemu je od randomizacije prvog bolesnika do završetka prikupljanja podataka prošlo 83 mjeseca.

Primarni ishod ispitivanja bio je preživljenje bez recidiva bolesti, definirano kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma recidiva ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Trideset i šest (36) mjeseci liječenja imatinibom značajno je produljilo preživljenje bez recidiva bolesti u usporedbi s 12 mjeseci liječenja imatinibom (uz ukupan omjer rizika = 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (Tablica 8, Slika 1).

Osim toga, trideset i šest (36) mjeseci liječenja imatinibom značajno je produljilo ukupno preživljenje (OS) u usporedbi s 12 mjeseci liječenja imatinibom (omjer rizika = 0,45 [0,22, 0,89], $p = 0,0187$) (Tablica 8, Slika 2).

Duže trajanje liječenja (>36 mjeseci) može odgoditi pojavu dodatnih recidiva; međutim utjecaj tih nalaza na ukupno preživljenje ostaje nepoznat.

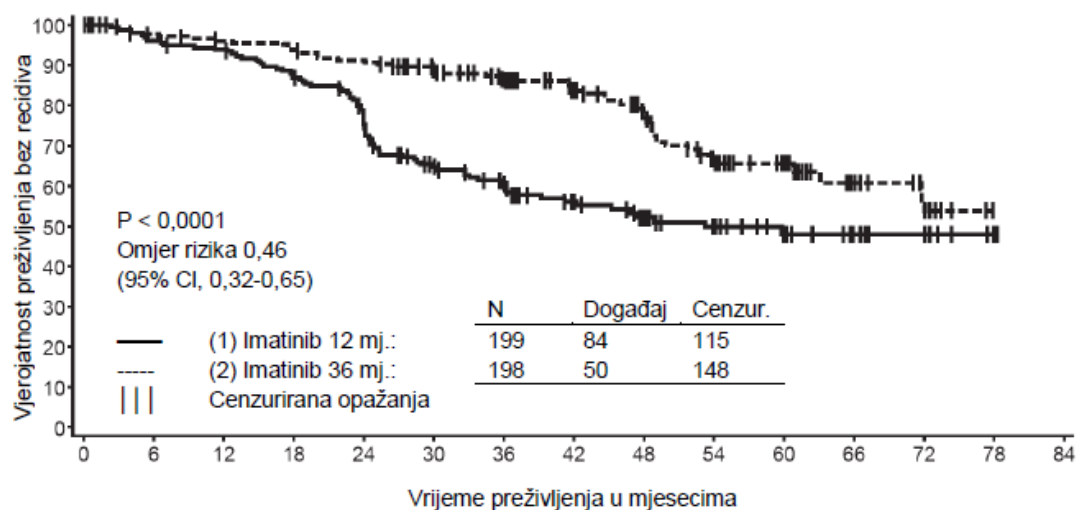
U kraku s 12-mjesečnim liječenjem umrlo je ukupno 25 bolesnika, a u kraku s 36-mjesečnim liječenjem 12.

U ITT analizi, koja uključuje cijelu populaciju ispitivanja, 36-mjesečno liječenje imatinibom bilo je superiornije od 12-mjesečnog liječenja. U planiranoj analizi podskupine prema vrsti mutacije je omjer rizika za preživljenje bez recidiva bolesti kod 36-mjesečnog liječenja bolesnika s mutacijama na 11. eksonu bio 0,35 [95% CI: 0,22, 0,56]. Nikakav zaključak se ne može izvući za druge manje česte podskupine mutacija zbog malog broja opaženih događaja.

Tablica 8 12-mjesečno i 36-mjesečno liječenje imatinibom (SSGXVIII/AIO ispitivanje)

	Krak s 12-mjesečnim liječenjem %(CI)	Krak s 36-mjesečnim liječenjem %(CI)
Preživljenje bez recidiva bolesti		
12 mjeseci	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 mjeseci	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 mjeseci	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 mjeseci	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 mjeseci	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
Preživljenje		
36 mjeseci	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 mjeseci	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 mjeseci	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

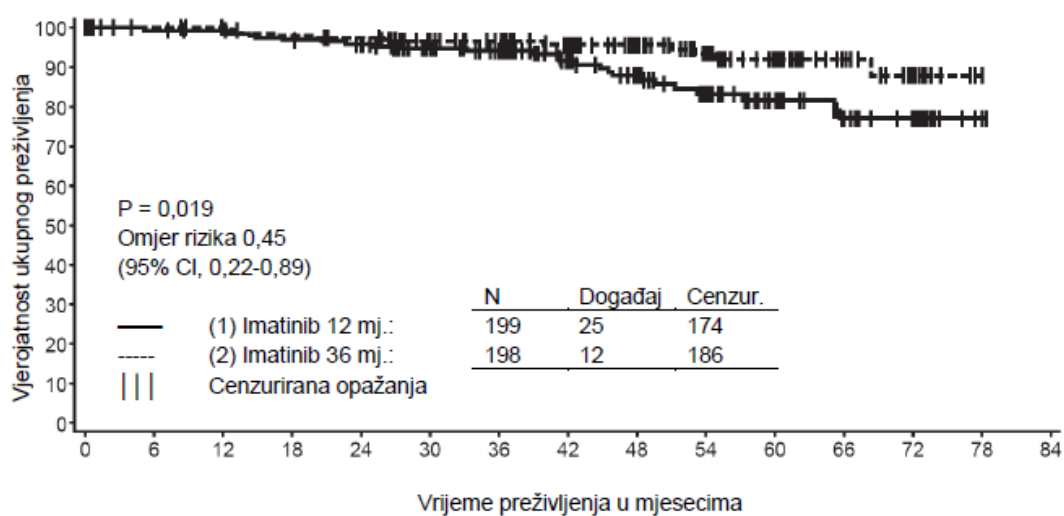
Slika 1 Kaplan-Meierova procjena preživljenja bez recidiva bolesti kao primarnog ishoda (ITT populacija)



Broj izloženih riziku : broj događaja

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

Slika 2 Kaplan-Meierova procjena ukupnog preživljenja (ITT populacija)



Broj izloženih riziku : broj događaja

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

Nema kontroliranih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s c-Kit pozitivnim GIST-om. U 7 publikacija zabilježeno je sedamnaest (17) bolesnika s GIST-om (sa ili bez Kit ili PDGFR mutacija). Dob tih bolesnika bila je u rasponu od 8 do 18 godina, a imatinib se primjenjivao kao adjuvantno liječenje i za liječenje metastaza u dozama od 300 do 800 mg na dan. Većina pedijatrijskih bolesnika liječenih zbog GIST-a nije imala podatke koji bi potvrdili c-Kit ili PDGFR mutacije koje su možda dovele do miješanih kliničkih ishoda.

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 u dozi 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 kompletni, a 8 parcijalni. 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 starosti od 18 mjeseci do 49 godina. Odrasli bolesnici navedeni u objavljenoj literaturi su liječeni ili s 400 mg (4 slučaja) ili s 800 mg (1 slučaj) imatiniba na dan. Pet (5) bolesnika je imalo odgovor, 3 kompletni i 2 parcijalni. Medijan trajanja liječenja u objavljenoj literaturi kretao se između 4 tjedana i više od 20 mjeseci. Translokacija t(17:22)(q22;q13), ili njezin genski proizvod, je bila 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 preuredbom gena za PDGFR. Dob tih bolesnika bila je u rasponu od novorođenčadi do 14 godina, a imatinib se primjenjivao u dozi od 50 mg na dan ili u dozama u rasponu od 400 do 520 mg/m² na dan. Svi su bolesnici postigli djelomičan i/ili potpun odgovor.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika imatiniba

Farmakokinetika imatiniba evaluirana je u rasponu doza od 25 do 1000 mg. Farmakokinetički profili u plazmi analizirani su na dan 1 te ili na dan 7 ili na dan 28, a do toga su vremena koncentracije u

plazmi postigle stanje dinamičke ravnoteže.

Apsorpcija

Srednja apsolutna bioraspoloživost za imatinib je 98%. Između bolesnika postojala je velika varijabilnost u AUC razinama imatiniba u plazmi nakon jedne oralne doze. Kada im je doza dana uz obrok s velikim sadržajem masti, brzina apsorpcije imatiniba se minimalno smanjila (11% smanjenje vrijednosti C_{max} i produženje t_{max} za 1,5 h), uz malo smanjenje AUC vrijednosti (7,4%) u odnosu kada je lijek dan natašte. Učinak prethodnog gastrointestinalnog kirurškog zahvata na apsorpciju lijeka nije ispitan.

Distribucija

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

Biotransformacija

Glavni metabolit u cirkulaciji u ljudi je N-demetilirani piperazinski derivat, koji je po *in vitro* potentnosti sličan ishodnoj tvari. Utvrđeno je da AUC za taj metabolit u plazmi iznosi samo 16% AUC-a imatiniba. Vezanje N-demetiliranog metabolita za bjelancevine plazme je slično onom ishodne 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. Iz skupine potencijalnih lijekova za istodobnu primjenu (acetaminofen, aciklovir, alopurinol, amfotericin, citarabin, eritromicin, flukonazol, hidroksiureja, norfloksacin, penicilin V) samo su eritromicin (IC_{50} 50 μ M) i flukonazol (IC_{50} 118 μ M) pokazali da inhibiraju metabolizam imatiniba što bi moglo biti klinički značajno.

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 μ mol/l. Maksimalne koncentracije imatiniba u plazmi bolesnika iznose 2-4 μ 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 ($K_i = 34,7$ μ 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 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 u bolesnika s GIST-om

U bolesnika s GIST-om izloženost u stanju dinamičke ravnoteže bila je 1,5 puta veća od one koja je zapažena u bolesnika s KML-om uz isto doziranje (400 mg na dan). Na temelju preliminarnih analiza populacijske farmakokinetike u bolesnika s GIST-om, utvrđeno je da tri varijable (albumin, WBC i bilirubin) imaju statistički značajan odnos s farmakokinetikom imatiniba. Smanjene vrijednosti albumina uzrokovale su smanjeni klirens (CL/f); a više WBC razine su dovele do smanjenja CL/f

vrijednosti. No, te veze nisu dovoljno izražene da bi opravdale prilagođavanje doze. U toj bi populaciji bolesnika prisutnost metastaza u jetri mogla potencijalno dovesti do jetrene insuficijencije i smanjenog metabolizma.

Farmakokinetika populacije

Na temelju analize farmakokinetike populacije bolesnika s KML-om, učinak dobi na volumen raspodjele bio je malen (povećanje od 12% u bolesnika starih >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 pedijatrijskoj populaciji

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 djece od 260 odnosno 340 mg/m²/dan postiglo je istu izloženost, kao i doze od 400 mg i 600 mg u odraslih bolesnika. Usporedba AUC₍₀₋₂₄₎ na dan 8 i dan 1 uz dozu od 340 mg/m²/dan otkrila je 1,7 puta veću akumulaciju lijeka 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/m² jedanput na dan (najviše 400 mg jedanput na dan) ili 340 mg/m² jedanput na dan (najviše 600 mg jedanput na dan) bila slična onoj u odraslih bolesnika koji su primali imatinib 400 mg ili 600 mg jedanput na dan.

Oštećenje funkcije organa

Imatinib i njegovi metaboliti ne izlučuju se u značajnoj mjeri preko bubrega. Izgleda da bolesnici s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega imaju veću izloženost u plazmi od bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Povećanje je otprilike 1,5 do 2 puta veće, a odgovara 1,5 puta većem povećanju α -kiselog glikoproteina u plazmi, za koji se imatinib snažno veže. Klirens slobodnog lijeka za imatinib je vjerojatno sličan između bolesnika s oštećenjem bubrega i onih s normalnom funkcijom bubrega, budući da izlučivanje bubregom predstavlja samo manji metabolički 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 ciljani 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.

Nefrotoksičnost je uočena u majmuna koji su liječeni 2 tjedna, uz fokalnu mineralizaciju i dilataciju bubrežnih kanalića i tubularnu nefrozu. Povišene serumske koncentracije ureje 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 i mokraćnom mjehuru uz doze ≥ 6 mg/kg, bez promjena laboratorijskih parametara u serumu ili urinu. Kod kroničnog liječenja imatinibom zapažena je povećana stopa oportunističkih infekcija.

U 39-tjednom ispitivanju na majmunima, razina kod koje se ne uočava štetan učinak (NOAEL – no observed adverse effect) 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. Liječenje je u tih životinja rezultiralo pogoršanjem malarijskih infekcija koje su u normalnim okolnostima suprimirane.

Imatinib nije smatran genotoksičnim kada je ispitivan u *in vitro* pokusu na uzorku bakterijskih stanica (Ames test), u *in vitro* pokusu na uzorku stanica sisavaca (mišji limfom) te u *in vivo* testu na mikronukleusu štakora. Genotoksični učinci imatiniba (klastogenost) dobiveni su u *in vitro* testu na stanicama sisavca (jajnik kineskog hrčka) u prisutnosti metaboličke aktivacije. Dva međuproizvoda, koji su također prisutni u gotovom proizvodu, su u Amesovom testu pozitivna na mutagenozu. Jedan od tih međuproizvoda je također bio pozitivan na uzorku mišjeg limfoma.

U ispitivanju fertiliteta, u mužjaka štakora koji su primali lijek tijekom 70 dana prije parenja, smanjila se težina testisa i epididimisa te postotak pokretljivih spermija 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 ≤ 20 mg/kg. Malo do umjereno smanjenje spermatogeneze također je zapaženo kod pasa pri oralnoj dozi od ≥ 30 mg/kg. Kada su ženke štakora dobivale dozu tijekom 14 dana prije parenja pa sve do 6. dana gestacije, 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 ≤ 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 0. i 4. dana. Pri istoj dozi u F₁ potomaka, 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 fertilitet F₁ potomaka, 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-no observed effect) i za roditeljske ženke i za F₁ 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 ≥ 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 ≤ 30 mg/kg.

Nisu bili uočeni novi ciljni organi u toksikološkom ispitivanju juvenilnog razvoja u štakora (10 do 70 dana nakon okota) u odnosu na poznate ciljne organe u odraslih štakora. U toksikološkom ispitivanju u juvenilnih životinja, učinci na rast, odgodu vaginalnog otvaranja i odvajanje prepucija uočeni su pri izloženosti koja iznosi otprilike 0,3 do 2 puta prosječne izloženosti u djece pri najvišoj preporučenoj dozi od 340 mg/m². K tome, mortalitet je uočen u juvenilnih životinja (oko faze odbijanja) pri izloženosti koja je iznosila otprilike 2 puta prosječne izloženosti u djece pri najvišoj preporučenoj dozi od 340 mg/m².

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 ≥ 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 bubrezi, mokraćni mjehur, uretra, žlijezda prepucija i klitorisa, tanko crijevo, paratireoidne žlijezde, nadbubrežne žlijezde i ne-žljezdani dio želuca.

Papilom/karcinom žlijezde prepucija/klitorisa su zabilježeni 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 djece (temeljeno na AUC) kod 340 mg/m²/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 neželjezdanog dijela želuca zabilježeni su uz dozu od 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 djece (temeljeno na AUC) kod 340 mg/m²/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 u kardiovaskularnom sustavu, gušterači, endokrinim organima i zubima. Najvažnije promjene uključivale su srčanu hipertrofiju i dilataciju, što je, u nekih životinja, dovelo do znakova srčane insuficijencije.

Djelatna tvar imatinib predstavlja ekološki rizik za sedimentne organizme.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

kalcijev hidrogenfosfat

krospovidon

magnezijev stearat

Ovojnica tablete

poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran

makrogol

željezov oksid, žuti (E172)

talk

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al blisteri

OPA/Al/PVC//Al blisteri

Imatinib Teva 100 mg filmom obložene tablete

Veličine pakiranja od 60 ili 120 filmom obloženih tableta u blisterima.

Veličine pakiranja od 20x1, 60x1, 120x1 ili 180x1 filmom obloženih tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Imatinib Teva 400 mg filmom obložene tablete

Veličine pakiranja od 30 ili 90 filmom obloženih tableta u blisterima.

Veličine pakiranja od 30x1 ili 90x1 filmom obloženih tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/12/808/001-020

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 8. siječnja 2013

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. rujna 2017

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

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

1. NAZIV LIJEKA

Imatinib Teva 100 mg tvrde kapsule

Imatinib Teva 400 mg tvrde kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Imatinib Teva 100 mg tvrde kapsule

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

Imatinib Teva 400 mg tvrde kapsule

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

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda kapsula.

Imatinib Teva 100 mg tvrde kapsule

Neprozirne narančaste kapsule s crnom oznakom 7629 na tijelu kapsule i crnom oznakom TEVA na kapici kapsule. Sadržaj kapsule je granulirani prašak bijele do svijetložute boje.

Duljina kapsule je od 19,1 mm do 19,7 mm, a širina iznosi 6,91 mm

Imatinib Teva 400 mg tvrde kapsule

Neprozirne narančaste kapsule s crnom oznakom 7630 na tijelu kapsule i crnom oznakom TEVA na kapici kapsule. Sadržaj kapsule je granulirani prašak bijele do svijetložute boje.

Duljina kapsule je od 23,0 mm do 23,6 mm, a širina iznosi 8,53 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Imatinib Teva je indiciran za liječenje

- odraslih i 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.
- odraslih i pedijatrijskih bolesnika s Ph+ KML-om u kroničnoj fazi nakon neuspjeha terapije interferonom-alfa, ili u ubrzanj fazi ili u blastičnoj krizi.
- odraslih i pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranom akutnom limfoblastičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+ ALL) uz kemoterapiju.
- odraslih bolesnika s recidivirajućom ili refraktornom Ph+ ALL kao monoterapija.
- odraslih bolesnika s mijelodisplastičnim/mijeloproliferativnim bolestima (MDS/MPB) povezanim s preuredbom gena za receptor faktora rasta koji potječe od trombocita (PDGFR).
- odraslih bolesnika s uznapredovalim hipereozinofilnim sindromom (HES) i/ili kroničnom eozinofilnom leukemijom (KEL) s preuredbom FIP1L1-PDGFR α .

Učinak imatiniba na ishod transplantacije koštane srži nije utvrđen.

Imatinib Teva je indiciran za

- liječenje odraslih bolesnika s Kit (CD 117) pozitivnim inoperabilnim i/ili metastazirajućim malignim gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST).

- adjuvantno liječenje odraslih bolesnika s visokim rizikom od recidiva bolesti nakon resekcije Kit (CD117)-pozitivnog GIST-a. Bolesnici s niskim ili vrlo niskim rizikom od recidiva ne bi trebali primati adjuvantno liječenje.
- liječenje odraslih bolesnika s inoperabilnim dermatofibrosarkomom protuberans (DFSP) i odraslih bolesnika s rekurentnim i/ili metastazirajućim DFSP-om koji nisu podobni za kirurški zahvat.

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+ ALL i MDS/MPB-om, na hematološkim stopama odgovora u bolesnika s HES/KEL-om, te na objektivnim stopama odgovora u odraslih bolesnika s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om i DFSP-om te na preživljenju bez recidiva bolesti kod adjuvantnog liječenja GIST-a. Iskustvo s imatinibom u bolesnika s MDS/MPD-om povezanim s preuredbom gena za PDGFR je vrlo ograničeno (vidjeti dio 5.1). Osim kod novodijagnosticirane kronične faze KML-a, 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.

Imatinib Teva 100 mg tvrde kapsule

Za doze od 400 mg i više (vidjeti niže navedenu preporuku doziranja) postoji tvrda kapsula od 400 mg.

Imatinib Teva 400 mg tvrde kapsule

Za doze različite od doza od 400 mg i 800 mg (vidjeti niže navedenu preporuku doziranja) postoji tvrda kapsula od 100 mg.

Doziranje za KML u odraslih bolesnika

Za odrasle bolesnike u kroničnoj fazi KML-a preporučena doza lijeka Imatinib Teva iznosi 400 mg/dan. Kronična faza KML-a se definira kada su ispunjeni svi navedeni kriteriji: blasti < 15% u krvi i koštanoj srži, bazofili u perifernoj krvi < 20%, trombociti > 100 x 10⁹/l.

Za odrasle bolesnike u ubrzanj fazi preporučena doza lijeka Imatinib Teva iznosi is 600 mg/dan. Ubrzana faza se definira prisutnošću bilo kojeg od sljedećih kriterija: blasti ≥15% ali <30% u krvi ili koštanoj srži, blasti plus promijelociti ≥30% u krvi ili koštanoj srži (što daje <30% blasta), bazofili u perifernoj krvi ≥20%, trombociti <100 x 10⁹/l nevezano uz terapiju.

Za odrasle bolesnike u blastičnoj krizi preporučena doza lijeka Imatinib Teva iznosi 600 mg/dan. Blastična se kriza definira kao prisutnost ≥30% blasta u krvi ili koštanoj srži ili postojanje ekstramedularne bolesti osim hepatosplenomegalije.

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

Povećanja doze sa 400 mg na 600 mg ili 800 mg u bolesnika s kroničnom fazom bolesti ili od 600 mg do maksimalno 800 mg (dano kao 400 mg dvaput na dan) u bolesnika s ubrzanom fazom ili s blastičnom krizom može se razmotriti u odsustvu teške nuspojave povezane s lijekom 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 zbog veće mogućnosti nuspojave.

Doziranje za KML u djece

U djece se doziranje treba temeljiti na veličini površine tijela (mg/m^2). Za djecu s kroničnom fazom KML-a i s uznapredovalom fazom KML-a preporučuje se doza od $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ na dan (ne smije se prekoračiti ukupna doza od 800 mg). Terapija se može primjenjivati jedanput na dan ili se dnevna doza može podijeliti u dvije primjene – ujutro i navečer. Postojeća preporuka doziranja temeljena je na malenom broju pedijatrijskih bolesnika (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Ne postoji iskustvo s liječenjem djece mlađe od 2 godine.

U djece se može razmotriti povećanje doze od $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ na dan do $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ na dan (ne smije se prekoračiti ukupna doza od 800 mg) u odsustvu teških nuspojava povezanih s lijekom i teške neutropenije ili trombocitopenije nepovezane s leukemijom u slijedećim 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 Ph+ ALL u odraslih bolesnika

Za odrasle bolesnike s Ph+ ALL-om preporučena doza lijeka Imatinib Teva 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, konsolidacijskoj te fazi održavanja kemoterapije (vidjeti dio 5.1) u odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom Ph+ ALL. 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 recidivirajućom ili refraktornom Ph+ ALL, monoterapija imatinibom u dozi od 600 mg/dan je sigurna, učinkovita te se može davati do pojave progresije bolesti.

Doziranje za Ph+ ALL u djece

U djece se doziranje treba temeljiti na veličini površine tijela (mg/m^2). Doza od $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ na dan preporučuje se za djecu s Ph+ ALL (ne smije se prekoračiti ukupna doza od 600 mg).

Doziranje za MDS/MPD

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

Trajanje liječenja: u jedinom kliničkom ispitivanju koje je do sada provedeno, liječenje imatinibom je nastavljeno 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

Za odrasle bolesnike s HES/KEL-om preporučena doza lijeka Imatinib Teva iznosi 100 mg/dan.

Povećanje doze od 100 mg do 400 mg može se razmotriti u odsustvu nuspojava, ako se pregledom utvrdi neadekvatan odgovor na terapiju.

Liječenje treba nastaviti dokle god bolesnik ima korist od liječenja.

Doziranje za GIST

Za bolesnike s inoperabilnim i/ili metastazirajućim malignim GIST-om preporučena doza imatiniba iznosi 400 mg/dan.

Postoje ograničeni podaci o učinku povećanja doze s 400 mg na 600 mg ili 800 mg u bolesnika u kojih do progresije dolazi uz nižu dozu (vidjeti dio 5.1).

Trajanje liječenja: u kliničkim ispitivanjima na bolesnicima s GIST-om, liječenje imatinibom nastavljeno je sve do progresije bolesti. U vrijeme provođenja analize, medijan trajanja liječenja iznosio je 7 mjeseci (7 dana do 13 mjeseci). Učinak prekida liječenja nakon postizanja odgovora nije ispitan.

Za adjuvantno liječenje odraslih bolesnika nakon resekcije GIST-a preporučena doza imatiniba iznosi 400 mg/dan. Do sada nije ustanovljeno optimalno trajanje liječenja. Duljina liječenja u kliničkom ispitivanju vezanom uz ovu indikaciju bila je 36 mjeseci (vidjeti dio 5.1).

Doziranje za DFSP

Za odrasle bolesnike s DFSP-om preporučena doza lijeka Imatinib Teva iznosi 800 mg/dan.

Prilagođavanje doze zbog nuspojava

Nehematološke nuspojave

Ako se tijekom primjene imatinibom razvije teška nehematološka nuspojava, liječenje se mora prekinuti sve do oporavka od nuspojava. 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, primjenu imatiniba treba ukinuti sve dok se razine bilirubina ne vrate na vrijednost $<1,5$ x IGGN, a razine transaminaze na vrijednost $<2,5$ x IGGN. Tada se liječenje imatinibom može nastaviti uz sniženu dnevnu dozu. Dozu u odraslih treba sniziti s 400 na 300 mg ili s 600 na 400 mg, ili s 800 mg na 600 mg, a u djece s 340 na 260 mg/m²/dan.

Hematološke nuspojave

U slučaju teške neutropenije i trombocitopenije preporučuje se dozu smanjiti ili prekinuti liječenje, kao što je prikazano u donjoj tablici.

Prilagođavanje doze zbog neutropenije i trombocitopenije:

HES/KEL (početna doza 100 mg)	ABN $< 1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$	1. Ukinuti imatinib sve dok ABN ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i trombociti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Nastaviti imatinib u prijašnjoj dozi (tj. prije teške nuspojave).
Kronična faza KML-a MDS/MPD i GIST-a (početna doza 400 mg) HES/KEL (doza od 400 mg)	ABN $< 1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$	1. Ukinuti imatinib sve dok ABN ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i trombociti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Nastaviti imatinib u prijašnjoj dozi (tj. prije teške nuspojave). 3. U slučaju da je ABN ponovno $< 1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$, treba ponoviti 1. korak i zatim nastaviti imatinib u smanjenoj dozi od 300 mg.
Pedijatrijska kronična faza KML-a (doza od 340 mg/m ²)	ABN $< 1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$	1. Ukinuti imatinib sve dok ABN ne bude $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i trombociti $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Nastaviti imatinib u prijašnjoj dozi (tj. prije teške nuspojave). 3. U slučaju da je ABN ponovno $< 1,0 \times 10^9/l$ i/ili trombociti $< 50 \times 10^9/l$, treba ponoviti 1. korak i zatim nastaviti imatinib u smanjenoj dozi od 260 mg/m ² .

Ubrzana faza KML-a i blastična kriza te Ph+ ALL (početna doza 600 mg)	^a ABN <0,5 x 10 ⁹ /l i/ili trombociti <10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Provjeriti je li citopenija povezana s leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži). 2. Ako citopenija nije povezana s leukemijom, dozu imatiniba treba smanjiti na 400 mg. 3. Ako citopenija potraje 2 tjedna, dozu ponovno smanjiti na 300 mg. 4. Ako citopenija potraje 4 tjedna i još uvijek nije povezana s leukemijom, prekinuti primjenu imatiniba sve dok ABN ne bude ≥1 x 10⁹/l i trombociti ≥20 x 10⁹/l, nakon toga nastaviti liječenje u dozi od 300 mg.
Pedijatrijska ubrzana faza KML-a i blastična kriza (početna doza 340 mg/m ²)	^a ABN <0,5 x 10 ⁹ /l i/ili trombociti <10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Provjeriti je li citopenija povezana s leukemijom (aspirat ili biopsija koštane srži). 2. Ako citopenija nije povezana s leukemijom, dozu imatiniba treba smanjiti na 260 mg/m². 3. Ako citopenija potraje 2 tjedna, dozu dodatno smanjiti na 200 mg/m². 4. Ako citopenija potraje 4 tjedna i još uvijek nije povezana s leukemijom, prekinuti primjenu imatiniba sve dok ABN ne bude ≥1 x 10⁹/l i trombociti ≥20 x 10⁹/l, nakon toga nastaviti liječenje u dozi od 200 mg/m².
DFSP (doza od 800 mg)	ABN <1,0 x 10 ⁹ /l i/ili trombociti <50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ukinuti imatinib sve dok ABN ne bude ≥1,5 x 10⁹/l i trombociti ≥75 x 10⁹/l. 2. Nastaviti imatinib u dozi od 600 mg. 3. U slučaju da je ABN ponovno <1,0 x 10⁹/l i/ili trombociti <50 x 10⁹/l, treba ponoviti 1. korak i zatim nastaviti imatinib u smanjenoj dozi od 400 mg.
ABN = apsolutni broj neutrofila ^a javlja se nakon najmanje 1 mjeseca liječenja		

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Ne postoji iskustvo kod djece s KML-om mlađe od 2 godine i djece mlađe od 1 godine s Ph+ ALL-om (vidjeti dio 5.1). Postoji vrlo ograničeno iskustvo kod djece s MDS/MPB-om, DFSP-om, GIST-om i HES/KEL-om.

Sigurnost i djelotvornost imatiniba u djece s MDS/MPB-om, DFSP-om, GIST-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 nikakve preporuke o doziranju.

Insuficijencija jetre

Imatinib se većinom 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).

Starije osobe

Farmakokinetika imatiniba nije specifično ispitivana u starijih osoba. U kliničkim ispitivanjima koja su uključivala preko 20% bolesnika u dobi od 65 godina i više nisu zapažene značajne farmakokinetičke razlike vezane uz dob kod odraslih bolesnika. Za starije osobe nije potrebna posebna preporuka doziranja.

Način primjene

Propisanu dozu treba primjenjivati peroralno, uz obrok i veliku čašu vode, da bi se rizik od gastrointestinalnih iritacija sveo na najmanju moguću mjeru. Doze od 400 mg ili 600 mg trebaju se primijeniti jednom na dan, dok se dnevna doza od 800 mg treba primijeniti kao 400 mg dvaput na dan, ujutro i navečer. Bolesnicima (djeci) koji ne mogu progutati kapsule, njihov sadržaj se može otopiti u čaši negazirane vode ili soka od jabuke. Budući da su ispitivanja kod životinja pokazala reproduktivnu toksičnost, a potencijalni rizik za ljudski plod nije poznat, žene u reproduktivnoj dobi koje otvaraju kapsule treba savjetovati da pažljivo rukuju sa sadržajem te da izbjegavaju kontakt s kožom i očima ili inhaliranje (vidjeti dio 4.6). Ruke se trebaju oprati odmah nakon rukovanja s otvorenim kapsulama.

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, CYP3A4 supstratima s uskim terapijskim prozorom (npr. ciklosporin, pimoziđ, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, borteomib, docetaksel, kvinidin) 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 induktora CYP3A4 i imatiniba (vidjeti dio 4.5).

Hipotireoza

U tireidektomiranih bolesnika i koji primaju nadomjesnu terapiju levotiroksinom zabilježeni su klinički slučajevi hipotireoze tijekom liječenja imatinibom (vidjeti dio 4.5). U takvih bolesnika trebaju se pažljivo pratiti razine tireotropina (TSH).

Hepatotoksičnost

Metabolizam imatiniba odvija se većinom 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 agresivnim kemoterapijskim protokolima zabilježeno je povećanje teških jetrenih reakcija. U slučajevima kada se imatinib kombinira kemoterapijskim protokolima za koje je poznato da su povezani s poremećajem funkcije jetre potrebno je pažljivo praćenje jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Retencija tekućine

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

Bolesnici sa srčanom bolešću

Bolesnike sa srčanom bolešću, faktorom 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 obraditi 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 preuredbom gena za PDGFR 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 specijalističkom kardiološkom pregledu uz ehokardiogram i određivanje serumskog troponina. Ako je bilo što od navedenog abnormalno, na početku terapije je potrebno razmisliti o profilaktičkoj primjeni sistemskih steroida (1-2 mg/kg) tijekom jednog do dva tjedna istodobno uz imatinib te redovitim kardiološkim kontrolama.

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 trebaju se primjenjivati 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 lijekom Imatinib Teva.

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).

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 lijekom Imatinib Teva. 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 lijekom Imatinib Teva potrebno je pažljivo nadzirati radi utvrđivanja eventualnih znakova i simptoma aktivne infekcije HBV-om tijekom terapije te nekoliko mjeseci nakon završetka terapije (vidjeti dio 4.8).

Fototoksičnost

Izlaganje izravnoj sunčevoj svjetlosti je potrebno izbjegavati ili minimizirati zbog rizika od fototoksičnosti povezanog s liječenjem imatinibom. Bolesnike je potrebno uputiti na korištenje mjera kao što su zaštitna odjeća i sredstvo za sunčanje s visokim faktorom zaštite od sunca (SPF).

Trombotična mikroangiopatija

Inhibitori BCR-ABL tirozin kinaze (TKI-jevi) povezani su s trombotičnom mikroangiopatijom (TMA), uključujući izvješća o pojedinačnom slučaju za Imatinib Teva (vidjeti dio 4.8). Ako se laboratorijski ili klinički nalaz povezan s TMA-om javi u bolesnika koji prima Imatinib Teva, liječenje je potrebno prekinuti i provesti temeljito istraživanje TMA, uključujući ADAMTS13 aktivnost i određivanje anti-ADAMTS13-protutijela. Ako su anti-ADAMTS13-protutijela povišena istodobno sa sniženom ADAMTS13 aktivnosti, liječenje lijekom Imatinib Teva ne smije se nastaviti.

Laboratorijske pretrage

Tijekom terapije imatinibom potrebno je redovito kontrolirati kompletnu krvnu sliku. Liječenje imatinibom kod bolesnika s KML-om povezano je s neutropenijom ili trombocitopenijom. Međutim, pojava ovih citopenija vjerojatno ovisi o stadiju liječene bolesti, a mnogo 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 je preporučeno u dijelu 4.2.

U bolesnika koji primaju imatinib potrebno je redovito kontrolirati parametre jetrene funkcije (transaminaze, bilirubin, alkalna fosfataza).

Izloženost imatinibu u palzmi je izgleda viša kod bolesnika s oštećenom 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 kod djece koja se liječe imatinibom (vidjeti dio 4.8).

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, itrakonazol, 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 (inhibitor CYP3A4). Stoga je pri primjeni imatiniba s lijekovima koji inhibiraju CYP3A4 potreban oprez.

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 C_{max} i $AUC_{(0-\infty)}$ za najmanje 54% odnosno 74% u odnosu na vrijednosti bez liječenja rifampicinom. Slični rezultati su uočeni 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 navedene antiepileptičke lijekove. Istodobnu primjenu rifampicina ili drugih jakih induktora CYP3A4 i imatiniba potrebno je izbjegavati.

Djelatne tvari čije bi koncentracije u plazmi imatinib mogao promijeniti

Imatinib povećava srednju vrijednost C_{max} i AUC simvastatina (supstrat CYP3A4) za 2, odnosno 3,5 puta, što ukazuje na to da imatinib inhibira CYP3A4. Zbog toga se preporučuje oprezno postupati kada se imatinib primjenjuje sa supstratima CYP3A4 s uskom terapijskom širinom (npr. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaksel i kvinidin). 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 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 sa supstratima CYP2D6, međutim, savjetuje se oprez kod supstrata CYP2D6 s uskom terapijskom širinom, poput metoprolola. U bolesnika liječenih metoprololom potrebno je razmisliti o kliničkom nadzoru.

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 koji su tireidektomirani i uzimaju levotiroksin, izloženost levotiroksinu u plazmi može biti smanjena, uz istodobnu primjenu imatiniba (vidjeti dio 4.4) te se stoga preporučuje oprez. Međutim, mehanizam uočene interakcije trenutno nije poznat.

U Ph+ ALL bolesnika postoji kliničko iskustvo istodobne primjene imatiniba s kemoterapijom (vidjeti dio 5.1), no interakcije lijekova između imatiniba i onih u kemoterapijskim protokolima nisu dobro definirane. 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 zahtijeva posebne mjere opreza.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi treba savjetovati da koriste učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i u razdoblju od najmanje 15 dana nakon prestanka liječenja lijekom Imatinib Teva.

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. 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 njegova primjena nije izrazito neophodna. Ako se primjenjuje tijekom trudnoće, bolesnica mora biti informirana o potencijalnom riziku za fetus.

Dojenje

Postoje ograničene informacije o izlučivanju imatiniba u majčino mlijeko. Ispitivanja u dvije dojilje su otkrila da se i imatinib i njegov djelatni metabolit izlučuju 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 ne smiju dojiti tijekom liječenja i u razdoblju od najmanje 15 dana nakon prestanka liječenja lijekom Imatinib Teva.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nije bilo utjecaja na plodnost mužjaka i ženki štakora, iako su uočeni učinci na reproduktivne parametre (vidjeti dio 5.3). Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima koji primaju imatinib o njegovom učinku na plodnost i gametogenezu. Bolesnici zabrinuti radi svoje plodnosti tijekom liječenja imatinibom 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 brojne komorbiditete koji otežavaju utvrđivanje uzročnosti nuspojava zbog niza simptoma vezanih za osnovnu bolest, njezinu progresiju te istodobnu primjenu mnogobrojnih lijekova.

U kliničkim ispitivanjima KML-a ukidanje lijeka zbog nuspojava povezanih s njegovom primjenom zapaženo je u 2,4% novodijagnosticiranih bolesnika, 4% bolesnika u kasnoj kroničnoj fazi nakon neuspjeha terapije interferonom, 4% bolesnika u ubrzanofazi 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 nuspojava povezanih s njegovom primjenom.

Kod svih indikacija su nuspojave bile slične, uz dvije iznimke. U bolesnika s KML-om uočen je veći

postotak mijelosupresije, nego u bolesnika s GIST-om, što je vjerojatno uzrokovano osnovnom bolešću. U ispitivanju kod bolesnika 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 lokalizacija GI tumora (vidjeti dio 4.4). Gastrointestinalno i tumorsko krvarenje može biti ozbiljno, a katkada i smrtonosno. Najčešće zabilježene nuspojave ($\geq 10\%$), u obje bolesti koje su povezane s primjenom lijeka, 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 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 visokim dozom kemoterapije u Ph+ ALL bolesnika, uočeno je prolazno jetreno oštećenje u obliku povišenja transaminaza 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. Baza sigurnosnih podataka za djecu s Ph+ALL 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 privremeno ukine imatinib 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.

Nuspojave

Nuspojave zabilježene u više od jednoga izoliranog slučaja navedene su niže u tekstu po klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Kategorije učestalosti se definiraju 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

Infekcije i infestacije	
Manje često	Herpes zoster, herpes simplex, nazofaringitis, upala pluća ¹ , sinusitis, celulitis, infekcija gornjih dišnih puteva, gripa, infekcija mokraćnog sustava, gastroenteritis, sepsa
Rijetko	Gljivična infekcija
Nepoznato	Ponovna aktivacija hepatitisa B*
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)	
Rijetko	Sindrom lize tumora
Nepoznato	Tumorsko krvarenje/tumorska nekroza*
Poremećaji imunološkog sustava	
<i>Nepoznato:</i>	Anafilaktički šok*
Poremećaji krvi i limfnog sustava	
Vrlo često	Neutropenija, trombocitopenija, anemija
Često	Pancitopenija, febrilna neutropenija
Manje često	Trombocitemija, limfopenija, depresija koštane srži, eozinofilija, limfadenopatija
Rijetko	Hemolitička anemija, trombotična mikroangiopatija
Poremećaji metabolizma i prehrane	

Često	Anoreksija
Manje često	Hipokalijemija, povećan apetit, hipofosfatemija, smanjen apetit, dehidracija, giht, hiperuricemija, hiperkalcemija, hiperglikemija, hiponatrijemija
Rijetko	Hiperkalijemija, hipomagnezijemija
Psihijatrijski poremećaji	
Često	Nesanica
Manje često	Depresija, smanjeni libido, anksioznost
Rijetko	Konfuzno stanje
Poremećaji živčanog sustava	
Vrlo često	Glavobolja ²
Često	Omaglica, parestezija, poremećaj okusa, hipoestezija
Manje često	Migrena, pospanost, sinkopa, periferna neuropatija, poremećaj pamćenja, ishijalgija, sindrom nemirnih nogu, tremor, cerebralno krvarenje
Rijetko	Povišen intrakranijski tlak, konvulzije, optički neuritis
Nepoznato	Cerebralni edem*
Poremećaji oka	
Često	Edem kapaka, pojačano suzenje, konjunktivalno krvarenje, konjunktivitis, suhe oči, zamagljen vid
Manje često	Iritacija oka, bol u oku, orbitalni edem, krvarenje bjeloočnice, krvarenje mrežnice, blefaritis, makularni edem
Rijetko	Katarakta, glaukom, papiloedem
<i>Nepoznato:</i>	Krvarenje u staklasto tijelo*
Poremećaji uha i labirinta	
Manje često	Vrtoglavica, tinitus, gubitak sluha
Srčani poremećaji	
Manje često	Palpitacije, tahikardija, kongestivno zatajenje srca ³ , plućni edem
Rijetko	Aritmija, fibrilacija atrijska, srčani zastoj, infarkt miokarda, angina pektoris, perikardijalna efuzija
<i>Nepoznato:</i>	Perikarditis*, tamponada srca*
Krvožilni poremećaji⁴	
Često	Crvenilo uz osjećaj vrućine, hemoragija
Manje često	Hipertenzija, hematoma, subduralni hematoma, periferna hladnoća, hipotenzija, Raynaudov fenomen
<i>Nepoznato:</i>	Tromboza/embolija*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	
Često	Dispneja, epistaksa, kašalj
Manje često	Pleuralni izljev ⁵ , faringolaringealna bol, faringitis
Rijetko	Pleuralna bol, plućna fibroza, plućna hipertenzija, plućno krvarenje
<i>Nepoznato:</i>	Akutno zatajenje disanja ¹¹ *, intersticijska plućna bolest*
Poremećaji probavnog sustava	
Vrlo često	Mučnina, proljev, povraćanje, dispepsija, bol u trbuhu ⁶
Često	Flatulencija, abdominalna distenzija, gastroezofagealni refluks, konstipacija, suhoća usta, gastritis
Manje često	Stomatitis, ulceracija u ustima, gastrointestinalno krvarenje ⁷ , podrigivanje, melena, ezofagitis, ascites, želučani ulkus, hematemeza, heilitis, disfagija, pankreatitis
Rijetko	Kolitis, ileus, upalna bolest crijeva
<i>Nepoznato:</i>	Ileus/intestinalna opstrukcija*, gastrointestinalna perforacija*, divertikulitis*, gastrična antralna vaskularna ektazija (GAVE)*
Poremećaji jetre i žuči	
Često	Povišeni jetreni enzimi
Manje često	Hiperbilirubinemija, hepatitis, žutica
Rijetko	Zatajenje jetre ⁸ , nekroza jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Vrlo često	Periorbitalni edem, dermatitis/ekcem/osip

Često	Svrbež, edem lica, suhoća kože, eritem, alopecija, noćno znojenje, fotosenzitivnost
Manje često	Pustularni osip, kontuzije, pojačano znojenje, urtikarija, ekhimoza, povećana sklonost modricama, hipotrihoza, hipopigmentacija kože, ekfolijativni dermatitis, onihoklazija, folikulitis, petehije, psorijaza, purpura, hiperpigmentacija kože, bulozne erupcije, panikulitis ¹²
Rijetko	Akutna febrilna neutrofilna dermatoza (Sweetov sindrom), promjena boje nokta, angioedem, vezikularni osip, multiformni eritem, leukocitoklastični vaskulitis, Stevens-Johnsonov sindrom, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP), pemfigus*
<i>Nepoznato:</i>	Sindrom palmoplantarne eritrodisezije*, lihenoidna keratoza*, lichen planus*, toksična epidermalna nekroliza*, osip uzrokovan lijekom s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)*, pseudoporfirija*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Vrlo često	Spazam mišića i grčevi, mišićno-koštana bol uključujući mialgiju ⁹ , artralgiju, bol u kostima ¹⁰
Često	Oticanje zglobova
Manje često	Ukočenost zglobova i mišića, osteonekroza*
Rijetko	Slabost mišića, artritis, rabdomioliza/miopatija
<i>Nepoznato:</i>	Zastoj u rastu kod djece*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
Manje često	Bubrežna bol, hematurija, akutno zatajenje bubrega, učestalo mokrenje
<i>Nepoznato:</i>	Kronično zatajenje bubrega
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
Manje često	Ginekomastija, erektilna disfunkcija, menoragija, nepravilne menstruacije, poremećaj seksualne funkcije, bol u bradavicama, povećanje dojki, edem skrotuma
Rijetko	Hemoragija žutog tijela/hemoragična cista jajnika
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Vrlo često	Retencija tekućine i edem, umor
Često	Slabost, vrućica, anasarka, zimica, tresavica
Manje često	Bol u prsnom košu, malaksalost
Pretrage	
Vrlo često	Povećana tjelesna težina
Često	Smanjena tjelesna težina
Manje često	Povišen kreatinin u krvi, povišena kreatin-fosfokinaza u krvi, povišena laktat-dehidrogenaza u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi
Rijetko	Povišena amilaza u krvi

* Ove vrste reakcija zabilježene su uglavnom nakon stavljanja imatiniba 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.
- 2 Glavobolja je bila najčešća u bolesnika s GIST-om.
- 3 Na temelju procjene bolesnik-godina, srčani događaji uključujući kongestivno zatajenje srca su bili 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 s transformiranim KML-om (ubrzana faza i blastična kriza).
- 5 Pleuralni izljev je češće zabilježen u bolesnika s GIST-om i u bolesnika s transformiranim KML-om (KML-ubrzana faza i KML-blastična kriza), nego u bolesnika s kroničnim KML-om.

- 6+7 Bol u trbuhu i gastrointestinalno krvarenje su najčešće 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 ili nakon prekida liječenja.
- 10 Mišićno-koštana bol i vezane nuspojave su češće uočeni u bolesnika s KML-om, nego u bolesnika s GIST-om.
- 11 Smrtni slučajevi zabilježeni su u bolesnika s uznapredovalom bolešću, teškim infekcijama, teškom neutropenijom i drugim ozbiljnim popratnim stanjima.
- 12 Uključujući nodozni eritem.

Opis odabranih nuspojava

Ponovna aktivacija hepatitisa B

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

U KML-u, citopenije su, osobito neutropenija i trombocitopenija, bile stalni nalaz u svim ispitivanjima, s naznakom da je učestalost veća uz visoke doze ≥ 750 mg (ispitivanje faze I). Međutim, pojava citopenija također je jasno ovisila o fazi bolesti, kod čega je učestalost neutropenija 3. i 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 ubrzanj fazi (59-64% i 44-63% za neutropeniju odnosno 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 lijeka. U pedijatrijskih bolesnika s KML-om najčešće uočene toksičnosti bile su citopenije 3. ili 4. stupnja uključujući neutropeniju, trombocitopeniju i anemiju. One su se općenito javljale unutar prvih nekoliko mjeseci terapije.

U ispitivanju s bolesnicima s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om, anemija 3. i 4. stupnja zabilježena je u 5,4% odnosno 0,7% bolesnika i mogla je biti povezana 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 (Lkc) 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 jetrenih laboratorijskih nalaza u manje od 1% bolesnika s KML-om. U bolesnika s GIST-om (studija B2222), kod njih 6,8% zapaženo je povišenje ALT (alanin-aminotransferaza) 3. ili 4. stupnja, a kod 4,8% povišenje AST (aspartat-aminotransferaza) 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 izolirani spontani i literaturni 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 u različitim rasponima doza:

Populacija odraslih osoba

1200 mg do 1600 mg (trajanje je variralo između jednog i 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 bolesnika s mučninom, povraćanjem, bolovima u trbuhu, vrućicom, oticanjem lica, smanjenim brojem neutrofila, povišenjem vrijednosti transaminaza.

8 g 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 pratiti bolesnika i provoditi odgovarajuće suportivno liječenje.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori BCR-ABL tirozin kinaze, ATK oznaka: L01EA01

Mehanizam djelovanja

Imatinib je mala molekula, inhibitor protein-tirozin kinaze, koji 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 stanična zbivanja posredovana aktivacijom tih receptorskih kinaza.

Farmakodinamički učinci

Imatinib je inhibitor protein-tirozin kinaze koji snažno inhibira Bcr-Abl tirozin kinazu na *in vitro*, staničnoj te *in vivo* razini. Supstancija selektivno inhibira proliferaciju te inducira apoptozu u Bcr-Abl pozitivnim staničnim linijama, kao i u svježim leukemijskim stanicama osoba s Ph+KML-om i akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL).

Supstancija pokazuje *in vivo* antitumorsko djelovanje kao monoterapija 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 stanična zbijanja posredovana PDGF-om i SCF-om. *In vitro*, imatinib inhibira proliferaciju te inducira apoptozu u stanicama gastrointestinalnog stromalnog tumora (GIST) koje ispoljavaju aktivaciju kit mutacije. U patogenezu MDS/MPB-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 ukupnim hematološkim i citogenetskim stopama odgovora i preživljenju bez znakova progresije bolesti. Osim kod novodijagnosticirane kronične faze KML-a, ne postoje kontrolirana ispitivanja koja demonstriraju kliničku korist, kao što je poboljšanje simptoma povezanih s bolešću ili povećano preživljenje.

Tri velika, internacionalna, otvorena, nekontrolirana klinička ispitivanja faze II provedena su u bolesnika s Ph+KML-om u uznapredovaloj, blastičnoj ili ubrzanom fazi bolesti, drugim Ph+ leukemijama ili u bolesnika s KML-om u kroničnoj fazi, ali kojih nije uspjela prethodna terapija interferonom-alfa (IFN). U bolesnika s novodijagnosticiranim Ph+ KML-om provedeno je jedno veliko, otvoreno, multicentrično, internacionalno, randomizirano ispitivanje faze III. Osim toga, djeca su liječena u dva ispitivanja faze I i jednom ispitivanju faze II.

U svim kliničkom ispitivanjima 38-40 % bolesnika bilo je u dobi ≥ 60 godina, a 10-12% bolesnika bilo je u dobi ≥ 70 godina.

Kronična faza, novodijagnosticirani

U ovom ispitivanju faze III. u odraslih bolesnika uspoređivalo se liječenje ili monoterapijom imatinibom ili kombinacijom interferona-alfa (IFN) plus citarabina (Ara-C). Bolesnicima koji su pokazivali izostanak odgovora (izostanak potpunog hematološkog odgovora (CHR) nakon 6 mjeseci, porast broja leukocita, nikakav veliki citogenetski odgovor (MCyR) nakon 24 mjeseca), gubitak odgovora (gubitak CHR-a ili MCyR-a) ili tešku nepodnošljivost liječenja, odobreno je da prijeđu u drugi terapijski krak. U kraku koji je primao imatinib, bolesnici su liječeni dozom od 400 mg na dan. U kraku koji je primao IFN, bolesnici su liječeni ciljanom dozom IFN-a od 5 MIU/m²/dan supkutano u kombinaciji sa supkutanim Ara-C u dozi od 20 mg/m²/dan u trajanju od 10 dana/mjesec.

Ukupan broj od 1106 bolesnika je randomiziran po 553 ispitanika u svaki krak. Početne karakteristike bile su dobro uravnotežene između oba kraka. Medijan dobi je iznosio 51 godinu (u rasponu od 18-70 godina), kod čega je 21,9% bolesnika bilo ≥ 60 godina. Bilo je 59% muškaraca i 41% žena; 89,9% bijelaca i 4,7% crnaca. Sedam godina nakon uključivanja posljednjeg bolesnika, medijan trajanja prve linije liječenja bio je 82 mjeseca u kraku koji je primao imatinib, odnosno 8 mjeseci u kraku koji je primao IFN. Medijan trajanja druge linije liječenja za imatinib bio je 64 mjeseca. Ukupno gledajući, prosječna vrijednost dnevne doze dane bolesnicima koji su primali prvu liniju liječenja imatinibom iznosila je 406 \pm 76 mg. Primarni ishod ispitivanja djelotvornosti bio je preživljenje bez progresije. Progresija je definirana kao bilo koji od sljedećih događaja: progresija u ubranu fazu ili blastičnu krizu, smrt, gubitak CHR-a ili MCyR-a, ili u bolesnika koji ne postižu CHR povećanje broja leukocita unatoč odgovarajućem terapijskom liječenju. Veliki citogenetski odgovor, hematološki odgovor, molekularni odgovor (procjena minimalnog zaostatka bolesti), vrijeme do ubrane faze ili blastične krize i preživljenje, glavni su sekundarni ishodi. Odgovori su prikazani u Tablici 2.

Tablica 2 Odgovor u ispitivanju novodijagnosticiranog KML-a (84-mjesečni podaci)

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

Citogenetski odgovor		
Veliki odgovor n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% CI]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
Potpuni CyR n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Djelomični CyR n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
Molekularni odgovor**		
Veliki odgovor nakon 12 mjeseci (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Veliki odgovor nakon 24 mjeseca (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Veliki odgovor nakon 84 mjeseca (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
p<0,001, Fischerov egzaktni test		
** postotci molekularnog odgovora se temelje na dostupnim uzorcima		
Kriteriji hematološkog odgovora (svi se odgovori moraju potvrditi nakon ≥4 tjedna):		
L <10 x 10 ⁹ /l, trombociti <450 x 10 ⁹ /l, mijelociti+metamijelociti <5% u krvi, nema blasta i promijelocita u krvi, bazofili < 20%, nema ekstramedularne zahvaćenosti		
Kriteriji citogenetskog odgovora: potpun (0% Ph+ metafaza), djelomičan (1-35%), manji (36-65%) ili minimalan (66-95%). Veliki odgovor (0-35%) je kombinacija potpunih i djelomičnih odgovora.		
Kriteriji velikog molekularnog odgovora: u perifernoj krvi, sniženje ≥3 logaritma u količini Bcr-Abl transkripcija (mjereno kvantitativnom real-time PCR metodom pomoću reverzne transkriptaze) u odnosu na standardiziranu osnovnu vrijednost.		

Stope potpunog hematološkog odgovora, velikog citogenetskog odgovora (MCyR) i potpunog citogenetskog odgovora (CCyR) za prvu liniju liječenja procijenjene su korištenjem Kaplan-Meierovog pristupa, pri čemu su izostanci odgovora izostavljeni kod datuma zadnjeg pregleda. Korištenjem tog pristupa, procijenjene kumulativne stope odgovora za prvu liniju liječenja imatinibom su se poboljšale od 12 mjeseci do 84 mjeseca terapije kako slijedi: CHR od 96,4% do 98,4% i CcyR od 69,5% do 87,2%.

Nakon 7 godina praćenja, u kraku koji je primao imatinib bilo je 93 (16,8%) događaja progresije: 37 (6,7%) je uključivalo progresiju u ubranu fazu/blastičnu krizu, 31 (5,6%) gubitak MCyR-a, 15 (2,7%) gubitak CHR-a ili povećanje broja leukocita i 10 (1,8%) smrtnih slučajeva nevezanih uz KML. S druge strane, u kraku koji je primao IFN+Ara-C bilo je 165 (29,8%) događaja, od kojih se 130 javilo tijekom prve linije liječenja IFN+Ara-C-om.

Procijenjena stopa bolesnika bez progresije u ubranu fazu ili blastičnu krizu nakon 84 mjeseca bila je značajno viša u kraku koji je primao imatinib u usporedbi s krakom koji je primao IFN (92,5% prema 85,1%, p<0,001). Godišnja stopa progresije u ubranu fazu ili blastičnu krizu smanjivala se s vremenom trajanja terapije, i bila je manja od 1% godišnje u četvrtoj i petoj godini. Procijenjena stopa preživljenja bez progresije nakon 84 mjeseca bila je 81,2% u kraku koji je primao imatinib i 60,6% u kontrolnom kraku (p<0,001%). Kod imatiniba su se godišnje stope progresije bilo koje vrste također smanjivale s vremenom.

Ukupno je umro 71 (12,8%) bolesnik iz skupine koja je primala imatinib i 85 (15,4%) bolesnika iz skupine koja je primala IFN+Ara-C. Nakon 84 mjeseca, procijenjeno ukupno preživljenje iznosi 86,4% (83, 90) u odnosu na 83,3% (80, 87) u randomiziranim skupinama koje primaju imatinib odnosno IFN+Ara-C (p=0,073, log-rang test). Na to vrijeme-do događaja kao cilj ispitivanja je snažno utjecala visoka stopa prelazaka sa IFN+Ara-C na imatinib. Učinak liječenja imatinibom na preživljenje u kroničnoj fazi novodijagnosticiranog KML-a je dodatno ispitivan u retrospektivnoj analizi gore navedenih imatinib podataka uz primarne podatke iz drugog ispitivanja faze III u kojem je primjenjivan IFN+Ara-C (n=325) u identičnom režimu. U toj retrospektivnoj analizi pokazana je superiornost imatiniba nad IFN+Ara-C-om u ukupnom preživljenju (p<0,001); unutar 42 mjeseca, umrlo je 47 (8,5%) bolesnika na imatinibu i 63 (19,4%) bolesnika na IFN+Ara-C-u.

Stupanj citogenetskog odgovora i molekularnog odgovora imao je jasan učinak na dugotrajne ishode u bolesnika na imatinibu. Dok je otprilike 96% bolesnika s CCyR-om, odnosno 93% bolesnika s PCyR-om nakon 12 mjeseci bilo bez progresije u ubranu fazu/blastičnu krizu nakon 84 mjeseca, samo je

81% bolesnika bez MCyR nakon 12 mjeseci bilo bez progresije u uznapredovali KML nakon 84 mjeseca ($p < 0,001$ ukupno, $p = 0,25$ između CCyR-a i PCyR-a). Za bolesnike sa smanjenjem Bcr-Abl transkripcija za najmanje 3 logaritma nakon 12 mjeseci, vjerojatnost zadržavanja stanja bez progresije u ubrzanu fazu/blastičnu krizu bila je 99% nakon 84 mjeseca. Slični nalazi su nađeni i na temelju analize pokazatelja nakon 18 mjeseci.

U toj studiji, dozvoljena su povišenja doze od 400 mg na dan na 600 mg na dan, zatim od 600 mg na dan na 800 mg na dan. Nakon 42 mjeseca praćenja, 11 bolesnika doživjelo je potvrđeni gubitak (unutar 4 tjedna) njihovog citogenetskog odgovora. Od tih 11 bolesnika, 4 bolesnika su prešla na višu dozu do 800 mg na dan te ih je dvoje ponovno postiglo citogenetski odgovor (1 djelomični i 1 potpuni, a taj je također postigao i molekularni odgovor), dok je od 7 bolesnika koji nisu prešli na višu dozu samo jedan ponovno postigao potpuni citogenetski odgovor. Postotak nekih nuspojava bio je viši u 40 bolesnika u kojih je doza povećana na 800 mg na dan, u usporedbi s populacijom bolesnika prije povećanja doze ($n = 551$). Češće nuspojave su uključivale gastrointestinalna krvarenja, konjunktivitis i povišenje transaminaza ili bilirubina. Ostale nuspojave su zabilježene s nižom ili istom učestalošću.

Kronična faza, neuspjeh interferona

532 odrasla bolesnika liječena su s početnom dozom od 400 mg. Bolesnici su bili raspoređeni u tri glavne kategorije: hematološki neuspjeh (29%), citogenetski neuspjeh (35%) ili nepodnošenje interferona (36%). Bolesnici su prethodno primali IFN terapiju u medijanu trajanja od 14 mjeseci u dozama $\geq 25 \times 10^6$ IU/tjedan i svi su bili u završnoj kroničnoj fazi, sa medijanom vremena od postavljanja dijagnoze od 32 mjeseca. Primarna varijabla djelotvornosti ispitivanja bila je stopa većeg citogenetskog odgovora (potpuni plus djelomični odgovor, 0 do 35% Ph+ metafaza u koštanoj srži).

U ovom je ispitivanju kod 65% bolesnika postignut veliki citogenetski odgovor koji je bio potpun u 53% (potvrđeno 43%) bolesnika (Tablica 3). Potpuni je hematološki odgovor postignut u 95% bolesnika.

Ubrzana faza

Uključeno je 235 odraslih bolesnika s bolešću u ubrzanj fazi. Prvih je 77 bolesnika počelo s dozom od 400 mg, protokol je naknadno promijenjen tako da je dozvoljavao veće doziranje, pa je ostalih 158 bolesnika započelo s dozom od 600 mg.

Primarna varijabla djelotvornosti bila je stopa hematološkog odgovora, koja je zabilježena bilo 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. Potvrđeni hematološki odgovor je postignut u 71,5% bolesnika (Tablica 3). Važno je napomenuti da je 27,7% bolesnika također postiglo veliki citogenetski odgovor, koji je bio potpun u 20,4% (potvrđeno 16%) bolesnika. Za bolesnike liječene dozom od 600 mg, trenutne procjene za medijan vrijednosti preživljenja bez progresije te ukupno preživljenje iznose 22,9, odnosno 42,5 mjeseca.

Mijeloična blastična kriza

U ispitivanje je uključeno 260 bolesnika s mijeloičnom blastičnom krizom. Njih je 95 (37%) prethodno primilo kemoterapiju zbog liječenja bilo ubrzanj 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 kompletni hematološki odgovor, stanje bez znakova leukemije ili kao vraćanje u kroničnu fazu KML-a, uz primjenu istih kriterija kao i kod ispitivanja u ubrzanj fazi. 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 s 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.

Limfatična blastična kriza

U ispitivanjima faze I uključen je ograničeni broj bolesnika (n=10). Stopa hematološkog odgovora bila je 70% uz trajanje od 2 do 3 mjeseca.

Tablica 3 Odgovor u ispitivanjima KML-a u odraslih

	Studija 0110 37-mjesečni podaci Kronična faza, neuspjeh IFN terapije (n=532)	Studija 0109 40,5-mjesečni podaci Ubrzana faza (n=235)	Studija 0102 38-mjesečni podaci Mijeloična blastična kriza (n=260)
	% of patients (CI _{95%})		
Hematološki odgovor ¹	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Potpuni hematološki odgovor (CHR)	95%	42%	8%
Nema dokaza leukemije (NEL))	nije primjenjivo	12%	5%
Vraćanje na kroničnu fazu (RTC)	nije primjenjivo	17%	18%
Veliki citogenetski odgovor ²	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Potpuni (Potvrđeni ³) [95% CI]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Djelomični	12%	7%	8%
<p>¹ Kriteriji hematološkog odgovora (svi se odgovori moraju potvrditi nakon ≥4 tjedna): CHR: Studija 0110 [L <10 x 10⁹/l, trombociti <450 x 10⁹/l, mijelociti+metamijelociti <5% u krvi, u krvi nema blasta i promijelocita, bazofili <20%, nema ekstramedularne zahvaćenosti], a u studijama 0102 i 0109 [ABN ≥1,5 x 10⁹/l, trombociti ≥100 x 10⁹/l, nema blasta u krvi, blasti u KS <5% i nema ekstramedularne bolesti] NEL Isti kriteriji kao za CHR, ali je ABN ≥1 x 10⁹/l, a trombociti ≥20 x 10⁹/l (samo 0102 i 0109) RTC <15% blasta u KS i PK, <30% blasta+promijelocita u KS i PK, <20% bazofila u PK, nema ekstramedularne bolesti osim u slezeni i jetri (samo za 0102 i 0109). KS = koštana srž, PK = periferna krv</p> <p>² Kriteriji citogenetskog odgovora: Veliki odgovor je kombinacija potpunih i djelomičnih odgovora: potpuni (0% Ph+ metafaza), djelomični (1-35%)</p> <p>³ Potpuni citogenetski odgovor potvrđen drugom citogenetskom procjenom koštane srži koja je provedena najmanje jedan mjesec nakon početnog ispitivanja koštane srži.</p>			

Pedijatrijska populacija

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 je kod 46% prethodno učinjena transplantacija koštane srži (BMT), a 73% bolesnika primalo je kemoterapiju s više lijekova. Bolesnici su liječeni dozama imatiniba od 260 mg/m²/dan (n=5), 340 mg/m²/dan (n=9), 440 mg/m²/dan (n=7), te 570 mg/m²/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 je uključen u otvoreno, multicentrično, ispitivanje faze II s jednim krakom. Bolesnici su liječeni s 340 mg/m²/dan imatiniba, bez prekida u odsutnosti toksičnosti vezane uz dozu. Liječenje imatinibom izazvalo je brzi odgovor pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranim KML-om sa CHR-om od 78% nakon 8 tjedana terapije. Visoka stopa CHR-a je praćena razvojem kompletnog citogenetskog

odgovora (CCyR) od 65% što je usporedivo s rezultatima dobivenim u odraslih. Osim toga, parcijalni 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 imatiniba u svim podskupinama pedijatrijske populacije s Ph+KML-om (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Klinička ispitivanja kod Ph+ ALL-a

Novodijagnosticirana Ph+ ALL

U kontroliranom ispitivanju (ADE10) imatiniba u odnosu na kemoterapiju u 55 novodijagnosticiranih bolesnika u dobi od 55 godina i više, imatinib je kao monoterapija izazvao značajno višu stopu kompletnog hematološkog odgovora od kemoterapije (96,3% u odnosu na 50%; $p=0,0001$). Kada je terapija imatinibom primijenjena bolesnicima koji nisu odgovorili ili su slabo odgovorili na kemoterapiju, 9 od 11 bolesnika (81,8%) postiglo je kompletni hematološki odgovor. Ovaj klinički učinak povezan je s većim smanjenjem bcr-abl prijepisa 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 prijepisa bile su identične u oba kraka nakon 8 tjedana. Kao što se očekivalo na temelju dizajna studije, nije uočena razlika u trajanju remisije, preživljenju bez znakova ili ukupnom preživljenju, premda su bolesnici s kompletnim molekularnim odgovorom i s minimalnom rezidualnom bolešću imali bolji ishod u smislu dužine remisije ($p=0,01$) i preživljenja bez znakova bolesti ($p=0,02$).

Rezultati uočeni u populaciji od 211 novodijagnosticiranih bolesnika s Ph+ ALL-om u četiri nekontrolirana klinička ispitivanja (AAU02, ADE04, AJP01 i AUS01) su u skladu s gore opisanim rezultatima. Imatinib u kombinaciji s indukcijskom kemoterapijom (vidjeti Tablicu 3) rezultira postizanjem stope kompletnog hematološkog odgovora od 93% (147 od 158 evaluiranih bolesnika) i stope velikog citogenetskog odgovora od 90% (19 od 21 evaluiranog bolesnika). Kompletni molekularni odgovor postignut je u 48% (49 od 102 evaluirana bolesnika). Preživljenje bez znakova (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 4 Režim kemoterapije korišten u kombinaciji s imatinibom

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

	15 mg intratekalno, dan 1
Indukcijska terapija I	DEX 10 mg/m ² peroralno, dani 1-5; VCR 2 mg i.v., dani 6, 13, 20; Daunorubicin 45 mg/m ² i.v., dani 6-7, 13-14
Indukcijska terapija II	CP 1 g/m ² i.v. (1 h), dani 26, 46; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 h), dani 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m ² peroralno, dani 26-46
Konsolidacijska terapija	DEX 10 mg/m ² peroralno, dani 1-5; Vindezin 3 mg/m ² i.v., dan 1; MTX 1,5 g/m ² i.v. (24 h), dan 1; Etopozid 250 mg/m ² i.v. (1 h) dani 4-5; Ara-C 2x 2 g/m ² i.v. (3 h, svakih 12 h), dan 5
Studija AJP01	
Indukcijska terapija	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 h), dan 1; Daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 h), dani 1-3; Vinkristin 1,3 mg/m ² i.v., dani 1, 8, 15, 21; Prednizolon 60 mg/m ² /dan peroralno
Konsolidacijska terapija	Izmjenični tijek kemoterapije: visoka doza kemoterapije s MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), dan 1, i Ara-C 2 g/m ² i.v. (svakih 12 h), dani 2-3, kroz 4 ciklusa
Održavanje	VCR 1,3 g/m ² i.v., dan 1; Prednizolon 60 mg/m ² peroralno, dani 1-5
Studija AUS01	
Indukcijsko-konsolidacijska terapija	Hiper-CVAD režim: CP 300 mg/m ² i.v. (3 h, svakih 12 h), dani 1-3; Vinkristin 2 mg i.v., dani 4, 11; Doksorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 h), dan 4; DEX 40 mg/dan na dane 1-4 i 11-14, izmjenjivano s MTX 1 g/m ² i.v. (24 h), dan 1, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 h, svakih 12 h), dani 2-3 (ukupno 8 ciklusa)
Održavanje	VCR 2 mg i.v. mjesečno tijekom 13 mjeseci; Prednizolon 200 mg peroralno, 5 dana na mjesec tijekom 13 mjeseci
Svi terapijski protokoli uključuju primjenu steroida radi profilakse CNS-a.	
Ara-C: citozin arabinozid; CP: ciklofosamid; DEX: deksametazon; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: tenipozid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenski	

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju I2301 ukupno 93 djece, adolescenata i mladih odraslih osoba (u dobi od 1 do 22 godine) s Ph+ ALL bilo je uključeno u otvoreno, multicentrično, sekvencijsko kohortno, nerandomizirano ispitivanje faze III u kojem su primali imatinib (340 mg/m²/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 preživljavanja 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 preživljavanje 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 5 Režim kemoterapije primijenjen u kombinaciji s imatinibom u ispitivanju I2301

Konsolidacijska terapija 1 (3 tjedna)	VP-16 (100 mg/m ² /dan, i.v.): dani 1-5 Ifosamid (1,8 g/m ² /dan, i.v.): dani 1-5 MESNA (360 mg/m ² /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 ANC >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 ² kroz 24 sata, i.v.): dan 1 Leucovorin (75 mg/m ² u 36. satu, i.v.; 15 mg/m ² i.v. ili p.o. svakih 6 sati x 6 doza)iii: Dani 2 i 3 Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dan 1

	<p>ARA-C (3 g/m²/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 ANC >1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti</p>
Reindukcijska terapija 1 (3 tjedan)	<p>VCR (1,5 mg/m²/dan, i.v.): dani 1, 8, i 15 DAUN (45 mg/m²/dan bolus, i.v.): dani 1 i 2 CPM (250 mg/m²/doza svakih 12 sati x 4 doze, i.v.): dani 3 i 4 PEG-ASP (2500 IU/m², i.m.): dan 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 5-14 ili do porasta ANC >1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 15 DEX (6 mg/m²/dan, p.o.): dani 1-7 i 15-21</p>
Intenzifikacijska terapija 1 (9 tjedana)	<p>Metotreksat (5 g/m² kroz 24 sata, i.v.): dani 1 i 15 Leucovorin (75 mg/m² u 36. satu, i.v.; 15 mg/m² 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/m²/dan, i.v.): dani 22-26 CPM (300 mg/m²/dan, i.v.): dani 22-26 MESNA (150 mg/m²/dan, i.v.): dani 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 27-36 ili do porasta ANC >1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti ARA-C (3 g/m², svakih 12 sati, i.v.): dani 43, 44 L-ASP (6000 IU/m², i.m.): dan 44</p>
Reindukcijska terapija 2 (3 tjedna)	<p>VCR (1,5 mg/m²/dan, i.v.): dani 1, 8 i 15 DAUN (45 mg/m²/dan bolus, i.v.): dani 1 i 2 CPM (250 mg/m²/doza svakih 12 sati x 4 doze, i.v.): Dani 3 i 4 PEG-ASP (2500 IU/m², i.m.): dan 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 5-14 ili do porasta ANC >1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 15 DEX (6 mg/m²/dan, p.o.): dani 1-7 i 15-21</p>
Intenzifikacijska terapija 2 (9 tjedana)	<p>Metotreksat (5 g/m² kroz 24 sata, i.v.): dani 1 i 15 Leucovorin (75 mg/m² u36. satu, i.v.; 15 mg/m² 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/m²/dan, i.v.): dani 22-26 CPM (300 mg/m²/dan, i.v.): dani 22-26 MESNA (150 mg/m²/dan, i.v.): dani 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 27-36 ili do porasta ANC >1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti ARA-C (3 g/m², svakih 12 sati, i.v.): dani 43, 44 L-ASP (6000 IU/m², i.m.): dan 44</p>
Održavanje (8-tjedni ciklusi) Ciklusi 1–4	<p>MTX (5 g/m² kroz 24 sata, i.v.): dan 1 Leucovorin (75 mg/m² u 36. satu, i.v.; 15 mg/m² 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/m², i.v.): dani 1, 29 DEX (6 mg/m²/dan, p.o.): dani 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m²/dan, p.o.): dani 8-28 Metotreksat (20 mg/m²/tjedan, p.o.): dani 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m², i.v.): dani 29-33 CPM (300 mg/m², i.v.): dani 29-33 MESNA i.v., dani 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 34-43</p>
Održavanje (8-tjedni ciklusi) Ciklus 5	<p>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</p>

	VCR (1,5 mg/m ² /dan, i.v.): dani 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dan, p.o.): dani 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dan, p.o.): dani 11-56 (Uskratiti 6-MP tijekom 6-10 dana kranijalne iradijacije dana 1, ciklusa 5. Započeti 6-MP 1-og dana nakon završetka kranijalne iradijacije.) Metotreksat (20 mg/m ² /tjedan, p.o.): dani 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Održavanje (8-tjedni ciklusi) Ciklusi 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /dan, i.v.): dani 1, 29 DEX (6 mg/m ² /dan, p.o.): dani 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /dan, p.o.): dani 1-56 Metotreksat (20 mg/m ² /tjedan, p.o.): dani 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = faktor stimulacije rasta granulocita, VP-16 = etoposid, MTX = metotreksat, i.v. = intravenski, SC = potkožno, i.t. = intratekhalno, p.o. = oralno, i.m. = u mišić, ARA-C = citarabin, CPM = ciklofosamid, VCR = vinkristin, DEX = deksametazon, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E.Coli L-ASP = L-asparaginaza, PEG-ASP = PEG asparaginaza, MESNA= 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.

Recidivirajuća ili refraktorna Ph+ ALL

Primjena imatiniba kao monoterapije u bolesnika s recidivirajućom ili refraktornom Ph+ ALL, rezultirala je s odgovorom u 53 od 411 evaluirana bolesnika, sa stopom hematološkog odgovora od 30% (9% kompletni) 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 recidivirajućom ili refraktornom Ph+ ALL kretao se od 2,6 do 3,1 mjesec, a medijan ukupnog preživljenja kod 401 evaluiranog 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/MPB-a

Iskustvo s imatinibom u ovoj indikaciji je vrlo ograničeno te se temelji 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 boluju od životno ugrožavajućih bolesti povezanih s Abl, Kit ili PDGFR protein tirozin kinazama. Ovo je kliničko ispitivanje uključivalo 7 bolesnika s MDS/MPB-om koji su liječeni imatinibom 400 mg na dan. Tri bolesnika postigla su kompletni hematološki odgovor (CHR), a jedan bolesnik parcijalni hematološki odgovor (PHR). U vrijeme početne analize, kod tri od četiri bolesnika s utvrđenom preuredbom gena za PDGFR razvio se hematološki odgovor (2 CHR i 1 PHR). Starost 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- β preraspodjelom, a koji su liječeni imatinibom. 23 bolesnika uključena u ovaj registar primala su imatinib 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, verificirana su dodatna 24 bolesnika s MDS/MPB-om u 13 publikacija. 21 bolesnik je liječen imatinibom 400 mg na dan, dok su preostala 3 bolesnika primala niže doze. U jedanaest

bolesnika otkrivene su preuredbe gena za PDGFR, od kojih je njih 9 postiglo CHR, a 1 PHR. Starost tih bolesnika se kretala 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 bolesnika s MDS/MPB-om s preuredbom gena za PDGFR (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 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 preuredbom 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/m² na dan. Svi su bolesnici postigli kompletni 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 životno ugrožavajućih bolesti povezanih s Abl, Kit ili PDGFR protein tirozin kinazama. U tom kliničkom ispitivanju, 14 bolesnika s HES/KEL-om je liječeno imatinibom u dozi 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 evaluirane u 117 od ukupno 176 bolesnika. U 61 od tih 117 bolesnika identificirana je fuzijska kinaza FIP1L1-PDGFR α . Dodatna četiri bolesnika s HES-om bila su pozitivna za FIP1L1-PDGFR α u ostala 3 objavljenja slučaja. Svih 65 bolesnika s pozitivnom FIP1L1-PDGFR α fuzijskom kinazom postiglo je CHR koji se održao mjesecima (raspon od 1+ do 44+ mjeseci, izostavljeno u trenutku izvještavanja). Kao što je zabilježeno u nedavnoj publikaciji, 21 od tih 65 bolesnika također je postiglo kompletnu molekularnu remisiju s medijanom praćenja od 28 mjeseci (raspon 13-67 mjeseci). Starost 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/sredoprsju, 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 preuredbom gena za PDGFR. Dob tih bolesnika bila je u rasponu od 2 do 16 godina, a imatinib se primjenjivao u dozi od 300 mg/m² na dan ili u dozama u rasponu od 200 do 400 mg na dan. Svi su bolesnici postigli kompletni hematološki odgovor, kompletni citogenetski odgovor i/ili kompletni molekularni odgovor.

Klinička ispitivanja kod inoperabilnog i/ili metastazirajućeg GIST-a

Kod bolesnika s inoperabilnim ili metastazirajućim malignim gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST) provedeno je jedno otvoreno, randomizirano, nekontrolirano, multinacionalno ispitivanje faze II. U to je ispitivanje uključeno i randomizirano 147 bolesnika kako bi na dan primali bilo 400 mg bilo 600 mg peroralno tijekom razdoblja do 36 mjeseci. Dob se tih bolesnika kretala od 18 do 83 godine, a imali su patološku dijagnozu Kit-pozitivnog malignog GIST-a koji je bio inoperabilan i/ili metastatski. Nakon pronalaska antigena, imunohistokemijske pretrage su rutinski provedene s Kit protutijelom (A-4502, poliklonski antiserum kunića, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, Kalifornija) prema analizi metodom kompleksa avidin-biotin-peroksidaze.

Primarni dokaz djelotvornosti temeljio se na objektivnim stopama odgovora. Za tumore je bilo potrebno da se mogu mjeriti na barem jednom mjestu bolesti, a karakterizacija odgovora bila je temeljena na kriterijima grupacije Southwestern Oncology Group (SWOG). Rezultati su prikazani u Tablici 6.

Tablica 6 Najbolji tumorski odgovor u ispitivanju STIB2222 (GIST)

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

Nije bilo razlika u stopama odgovora između dvije dozirne skupine. Značajan broj bolesnika koji je imao stabilnu bolest u vrijeme interim analize je postigao djelomični odgovor s dužim liječenjem (medijan praćenja od 31 mjeseca). Medijan vremena do odgovora bio je 13 tjedana (95% CI 12-23). Medijan vremena do neuspjeha liječenja u bolesnika koji su odgovorili na terapiju bio je 122 tjedna (95% CI 106-147), odnosno 84 tjedana (95% CI 71-109) u ukupno ispitivanoj populaciji. Medijan vrijednosti ukupnog preživljenja nije dosegnut. Kaplan-Meierova procjena za preživljenje nakon 36-mjesečnog praćenja iznosi 68%.

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

Klinička ispitivanja kod adjuvantnog liječenja GIST-a

U sklopu adjuvantnog liječenja, imatinib je ispitivan u multicentričnom, dvostrukoslijepom, dugotrajnom placebo kontroliranom ispitivanju faze III (Z9001) koje je uključivalo 773 bolesnika. Dob tih bolesnika se kretala od 18 do 91 godine. Uključeni bolesnici imali su histološku dijagnozu primarnog GIST-a s imunokemijski dokazanom ekspresijom Kit proteina i veličinom tumora ≥ 3 cm u najvećem promjeru, uz potpunu makroskopsku resekciju primarnog GIST-a unutar 14-70 dana prije uključivanja u ispitivanje. Nakon resekcije primarnog GIST-a, bolesnici su randomizirani u jedan od dva kraka: imatinib 400 mg/dan ili odgovarajući placebo tijekom jedne godine.

Primarni ishod ispitivanja bilo je preživljenje bez recidiva bolesti, definirano kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma recidiva ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Imatinib je značajno produljio preživljenje bez recidiva bolesti, pri čemu je 75% bolesnika bilo bez recidiva nakon 38 mjeseci u imatinib skupini, u odnosu na 20 mjeseci u placebo skupini (95% CIs, [30 - nije moguće procijeniti], odnosno [14 - nije moguće procijeniti]); (omjer rizika = 0,398 [0,259-0,610], $p < 0,0001$). Nakon jedne godine ukupno preživljenje bez recidiva bolesti bilo je značajno bolje za imatinib (97,7%) u odnosu na placebo (82,3%), ($p < 0,0001$). Rizik od recidiva bolesti je smanjen za otprilike 89% u usporedbi s placebom (omjer rizika = 0,113 [0,049-0,264]).

Rizik od recidiva bolesti u bolesnika nakon kirurškog uklanjanja primarnog GIST-a je retrospektivno procijenjen na temelju sljedećih prognostičkih faktora: veličina tumora, mitotski indeks, lokacija tumora. Podaci o mitotskom indeksu su bili dostupni za 556 od 713 bolesnika u populaciji planiranoj za liječenje (ITT – engl. intention-to-treat). Rezultati analize podskupine bolesnika razvrstane prema klasifikacijama rizika američkog Nacionalnog instituta za zdravstvo (NIH - National Institutes of Health) i Instituta za patologiju američkih oružanih snaga (AFIP - Armed Forces Institute of Pathology) su prikazani u Tablici 7. U skupinama s niskim ili vrlo niskim rizikom nije uočena korist. Nije uočeno da bi liječenje povećavalo ukupno preživljenje.

Tablica 7 Sažetak analiza preživljenja bez recidiva bolesti u ispitivanju Z9001 prema NIH i AFIP klasifikacijama rizika

Kriterij rizika	Razina rizika	% bolesni kas	Broj događaja / broj bolesnika	Ukupni omjer rizika (95%CI)*	Stope preživljenja bez recidiva bolesti (%)	
					12 mjeseci	24 mjeseci
			imatinib vs. placebo		imatinib vs. placebo	imatinib vs. placebo
NIH	Niska	29,5	0/86 vs. 2/90	NP	100 vs. 98,7	100 vs. 95,5
	Srednja	25,7	4/75 vs. 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 vs. 94,8	97,8 vs. 89,5
	Visoka	44,8	21/140 vs. 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 vs. 64,0	80,7 vs. 46,6
AFIP	Vrlo niska	20,7	0/52 vs. 2/63	NP	100 vs. 98,1	100 vs. 93,0
	Niska	25,0	2/70 vs. 0/69	NP	100 vs. 100	97,8 vs. 100
	Srednja	24,6	2/70 vs. 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 vs. 90,8	97,9 vs. 73,3
	Visoka	29,7	16/84 vs. 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 vs. 56,1	79,9 vs. 41,5

* Potpuni period praćenja; NP – nije moguće procijeniti

Drugo otvoreno multicentrično ispitivanje faze III (SSG XVIII/AIO) uspoređivalo je 12 mjeseci liječenja imatinibom 400 mg/dan u odnosu na 36 mjeseci liječenja u bolesnika nakon kirurške resekcije GIST-a i jednog od sljedećeg: promjer tumora >5 cm i broj mitozu >5/50 u vidnom polju mikroskopa pri velikom povećanju (HPF, engl. high power fields); ili promjer tumora >10 cm i bilo koji broj mitozu ili tumor bilo koje veličine s brojem mitozu >10/50 HPF ili ruptura tumora u peritonealnu šupljinu. Ukupno 397 bolesnika je pristalo sudjelovati i biti randomizirano u ispitivanju (199 bolesnika u 12-mjesečni krak i 198 bolesnika u 36-mjesečni krak), pri čemu je medijan starosti bio 61 godina (raspon od 22 do 84 godina). Medijan vremena praćenja bio je 54 mjeseca (od datuma randomizacije do završetka prikupljanja podataka), pri čemu je od randomizacije prvog bolesnika do završetka prikupljanja podataka prošlo 83 mjeseca.

Primarni ishod ispitivanja bio je preživljenje bez recidiva bolesti, definirano kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma recidiva ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

Trideset i šest (36) mjeseci liječenja imatinibom značajno je produljilo preživljenje bez recidiva bolesti u usporedbi s 12 mjeseci liječenja imatinibom (uz ukupan omjer rizika = 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (Tablica 8, Slika 1).

Osim toga, trideset i šest (36) mjeseci liječenja imatinibom značajno je produljilo ukupno preživljenje (OS) u usporedbi s 12 mjeseci liječenja imatinibom (omjer rizika = 0,45 [0,22, 0,89], $p = 0,0187$) (Tablica 8, Slika 2).

Duže trajanje liječenja (>36 mjeseci) može odgoditi pojavu dodatnih recidiva; međutim utjecaj tih nalaza na ukupno preživljenje ostaje nepoznat.

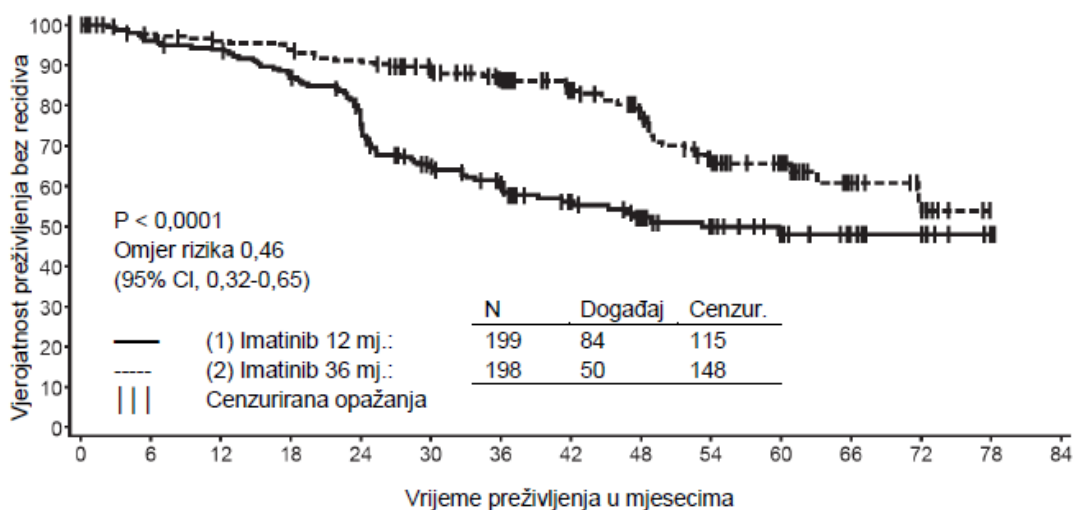
U kraku s 12-mjesečnim liječenjem umrlo je ukupno 25 bolesnika, a u kraku s 36-mjesečnim liječenjem 12.

U ITT analizi, koja uključuje cijelu populaciju ispitivanja, 36-mjesečno liječenje imatinibom bilo je superiornije od 12-mjesečnog liječenja. U planiranoj analizi podskupine prema vrsti mutacije je omjer rizika za preživljenje bez recidiva bolesti kod 36-mjesečnog liječenja bolesnika s mutacijama na 11. eksonu bio 0,35 [95% CI: 0,22, 0,56]. Nikakav zaključak se ne može izvući za druge manje česte podskupine mutacija zbog malog broja opaženih događaja.

Tablica 8 12-mjesečno i 36-mjesečno liječenje imatinibom (SSGXVIII/AIO ispitivanje)

	Krak s 12-mjesečnim liječenjem %(CI)	Krak s 36-mjesečnim liječenjem %(CI)
Preživljenje bez recidiva bolesti		
12 mjeseci	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 mjeseci	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 mjeseci	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 mjeseci	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 mjeseci	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
Preživljenje		
36 mjeseci	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 mjeseci	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 mjeseci	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

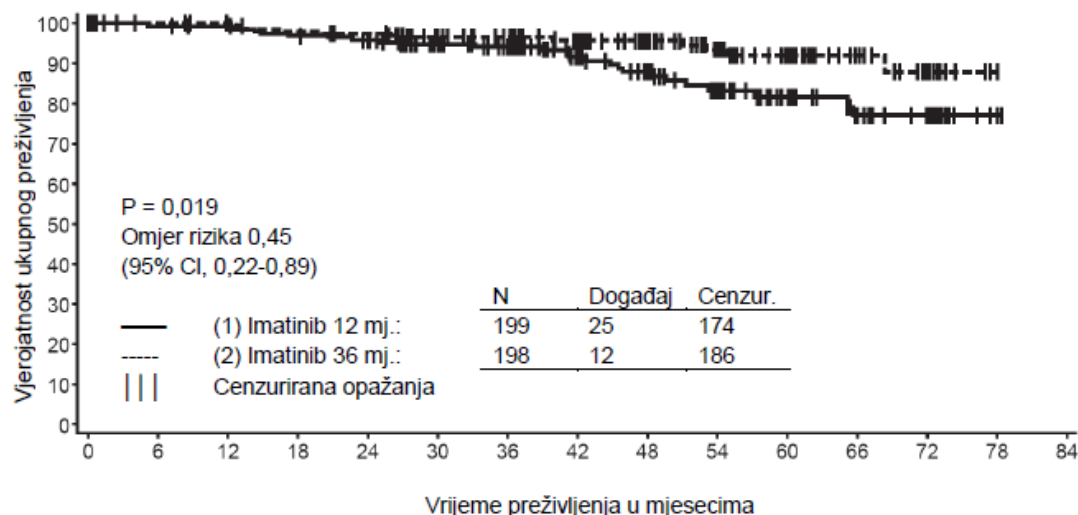
Slika 1 Kaplan-Meierova procjena preživljenja bez recidiva bolesti kao primarnog ishoda (ITT populacija)



Broj izloženih riziku : broj događaja

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

Slika 2 Kaplan-Meierova procjena ukupnog preživljenja (ITT populacija)



Broj izloženih riziku : broj događaja

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

Nema kontroliranih ispitivanja u pedijatrijskih bolesnika s c-Kit pozitivnim GIST-om. U 7 publikacija zabilježeno je sedamnaest (17) bolesnika s GIST-om (sa ili bez Kit ili PDGFR mutacija). Dob tih bolesnika bila je u rasponu od 8 do 18 godina, a imatinib se primjenjivao kao adjuvantno liječenje i za liječenje metastaza u dozama od 300 do 800 mg na dan. Većina pedijatrijskih bolesnika liječenih zbog GIST-a nije imala podatke koji bi potvrdili c-Kit ili PDGFR mutacije koje su možda dovele do miješanih kliničkih ishoda.

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 u dozi 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 kompletni, a 8 parcijalni. 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 starosti od 18 mjeseci do 49 godina. Odrasli bolesnici navedeni u objavljenoj literaturi su liječeni ili s 400 mg (4 slučaja) ili s 800 mg (1 slučaj) imatiniba na dan. Pet (5) bolesnika je imalo odgovor, 3 kompletni i 2 parcijalni. Medijan trajanja liječenja u objavljenoj literaturi kretao se između 4 tjedana i više od 20 mjeseci. Translokacija t(17:22)[(q22;q13)], ili njezin genski proizvod, je bila 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 preuredbom gena za PDGFR. Dob tih bolesnika bila je u rasponu od novorođenčadi do 14 godina, a imatinib se primjenjivao u dozi od 50 mg na dan ili u dozama u rasponu od 400 do 520 mg/m² na dan. Svi su bolesnici postigli djelomičan i/ili potpun odgovor.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Farmakokinetika imatiniba

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

Apsorpcija

Srednja apsolutna bioraspoloživost za imatinib je 98%. Između bolesnika postojala je velika varijabilnost u AUC razinama imatiniba u plazmi nakon jedne oralne doze. Kada im je doza dana uz obrok s velikim sadržajem masti, brzina apsorpcije imatiniba se minimalno smanjila (11% smanjenje vrijednosti C_{max} i produženje t_{max} za 1,5 h), uz malo smanjenje AUC vrijednosti (7,4%) u odnosu kada je lijek dan natašte. Učinak prethodnog gastrointestinalnog kirurškog zahvata na apsorpciju lijeka nije ispitan.

Distribucija

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

Biotransformacija

Glavni metabolit u cirkulaciji u ljudi je N-demetilirani piperazinski derivat, koji je po *in vitro* potentnosti sličan ishodnoj tvari. Utvrđeno je da AUC za taj metabolit u plazmi iznosi samo 16% AUC-a imatiniba. Vezanje N-demetiliranog metabolita za bjelančevine plazme je slično onom ishodne 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. Iz skupine potencijalnih lijekova za istodobnu primjenu (acetaminofen, aciklovir, alopurinol, amfotericin, citarabin, eritromicin, flukonazol, hidroksiureja, norfloksacin, penicilin V) samo su eritromicin (IC_{50} 50 μ M) i flukonazol (IC_{50} 118 μ M) pokazali da inhibiraju metabolizam imatiniba što bi moglo biti klinički značajno.

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 μ mol/l. Maksimalne koncentracije imatiniba u plazmi bolesnika iznose 2-4 μ 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 ($K_i = 34,7$ μ 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 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 u bolesnika s GIST-om

U bolesnika s GIST-om izloženost u stanju dinamičke ravnoteže bila je 1,5 puta veća od one koja je zapažena u bolesnika s KML-om uz isto doziranje (400 mg na dan). Na temelju preliminarnе analize populacijske farmakokinetike u bolesnika s GIST-om, utvrđeno je da tri varijable (albumin, WBC i bilirubin) imaju statistički značajan odnos s farmakokinetikom imatiniba. Smanjene vrijednosti albumina uzrokovale su smanjeni klirens (CL/f); a više WBC razine su dovele do smanjenja CL/f vrijednosti. No, te veze nisu dovoljno izražene da bi opravdale prilagođavanje doze. U toj bi populaciji

bolesnika prisutnost metastaza u jetri mogla potencijalno dovesti do jetrene insuficijencije i smanjenog metabolizma.

Farmakokinetika populacije

Na temelju analize farmakokinetike populacije bolesnika s KML-om, učinak dobi na volumen raspodjele bio je malen (povećanje od 12% u bolesnika starih >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 pedijatrijskoj populaciji

Kao i u odraslih bolesnika, imatinib se brzo apsorbirao nakon peroralne primjene u pedijatrijskih bolesnika i u ispitivanjima faze I i faze II. Doziranje u djece od 260 odnosno 340 mg/m²/dan postiglo je istu izloženost, kao i doze od 400 mg i 600 mg u odraslih bolesnika. Usporedba AUC₍₀₋₂₄₎ na dan 8 i dan 1 uz dozu od 340 mg/m²/dan otkrila je 1,7 puta veću akumulaciju lijeka 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/m² jedanput na dan (najviše 400 mg jedanput na dan) ili 340 mg/m² jedanput na dan (najviše 600 mg jedanput na dan) bila slična onoj u odraslih bolesnika koji su primali imatinib 400 mg ili 600 mg jedanput na dan.

Oštećenje funkcije organa

Imatinib i njegovi metaboliti ne izlučuju se u značajnoj mjeri preko bubrega. Izgleda da bolesnici s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega imaju veću izloženost u plazmi od bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Povećanje je otprilike 1,5 do 2 puta veće, a odgovara 1,5 puta većem povećanju α -kiselog glikoproteina u plazmi, za koji se imatinib snažno veže. Klirens slobodnog lijeka za imatinib je vjerojatno sličan između bolesnika s oštećenjem bubrega i onih s normalnom funkcijom bubrega, budući da izlučivanje bubregom predstavlja samo manji metabolički 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 ciljani 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.

Nefrotoksičnost je uočena u majmuna koji su liječeni 2 tjedna, uz fokalnu mineralizaciju i dilataciju bubrežnih kanalića i tubularnu nefrozu. Povišene serumske koncentracije ureje 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 i mokraćnom mjehuru uz doze ≥ 6 mg/kg, bez

promjena laboratorijskih parametara u serumu ili urinu. Kod kroničnog liječenja imatinibom zapažena je povećana stopa oportunističkih infekcija.

U 39-tjednom ispitivanju na majmunima, razina kod koje se ne uočava štetan učinak (NOAEL – no observed adverse effect) 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. Liječenje je u tih životinja rezultiralo pogoršanjem malarijskih infekcija koje su u normalnim okolnostima suprimirane.

Imatinib nije smatran genotoksičnim kada je ispitivan u *in vitro* pokusu na uzorku bakterijskih stanica (Ames test), u *in vitro* pokusu na uzorku stanica sisavaca (mišji limfom) te u *in vivo* testu na mikronukleusu štakora. Genotoksični učinci imatiniba (klastogenost) dobiveni su u *in vitro* testu na stanicama sisavca (jajnik kineskog hrčka) u prisutnosti metaboličke aktivacije. Dva međuproizvoda, koji su također prisutni u gotovom proizvodu, su u Amesovom testu pozitivna na mutagenozu. Jedan od tih međuproizvoda je također bio pozitivan na uzorku mišjeg limfoma.

U ispitivanju fertilnosti, u mužjaka štakora koji su primali lijek tijekom 70 dana prije parenja, smanjila se težina testisa i epididimisa te postotak pokretljivih spermija 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 ≤ 20 mg/kg. Malo do umjereno smanjenje spermatogeneze također je zapaženo kod pasa pri oralnoj dozi od ≥ 30 mg/kg. Kada su ženke štakora dobivale dozu tijekom 14 dana prije parenja pa sve do 6. dana gestacije, 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 ≤ 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 0. i 4. dana. Pri istoj dozi u F₁ potomaka, 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 fertilnost F₁ potomaka, 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-no observed adverse effect) i za roditeljske ženke i za F₁ 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 ≥ 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 ≤ 30 mg/kg.

Nisu bili uočeni novi ciljni organi u toksikološkom ispitivanju juvenilnog razvoja u štakora (10 do 70 dana nakon okota) u odnosu na poznate ciljne organe u odraslih štakora. U toksikološkom ispitivanju u juvenilnih životinja, učinci na rast, odgodu vaginalnog otvaranja i odvajanje prepucija uočeni su pri izloženosti koja iznosi otprilike 0,3 do 2 puta prosječne izloženosti u djece pri najvišoj preporučenoj dozi od 340 mg/m². K tome, mortalitet je uočen u juvenilnih životinja (oko faze odbijanja) pri izloženosti koja je iznosila otprilike 2 puta prosječne izloženosti u djece pri najvišoj preporučenoj dozi od 340 mg/m².

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 ≥ 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 bubrezi, mokraćni mjehur, uretra, žlijezda prepucija i klitorisa, tanko crijevo, paratireoidne žlijezde, nadbubrežne žlijezde i ne-žljezdani dio želuca.

Papilom/karcinom žlijezde prepucija/klitorisa su zabilježeni 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 djece (temeljeno na AUC) kod 340 mg/m²/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 neželjezdanog dijela želuca zabilježeni su uz dozu od 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 djece (temeljeno na AUC) kod 340 mg/m²/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 u kardiovaskularnom sustavu, gušterači, endokrinim organima i zubima. Najvažnije promjene uključivale su srčanu hipertrofiju i dilataciju, što je, u nekih životinja, dovelo do znakova srčane insuficijencije.

Djelatna tvar imatinib predstavlja ekološki rizik za sedimentne organizme.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

manitol

krospovidon

magnezijev stearat

silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Ovojnica kapsule

želatina

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, žuti (E172)

željezov oksid, crveni (E172)

Tinta za označavanje

šelak

željezov oksid, crni (E172)

propilenglikol

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

PVC/PE/PVdC/PE/PVC//Al blisteri

OPA/Al/PVC//Al blisteri

Imatinib Teva 100 mg tvrde kapsule

Veličine pakiranja od 60 ili 120 tvrdih kapsula u blisterima.

Veličine pakiranja od 20x1, 60x1, 120x1 ili 180x1 tvrdih kapsula u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Imatinib Teva 400 mg tvrde kapsule

Veličine pakiranja od 30 ili 90 tvrdih kapsula u blisterima.

Veličine pakiranja od 30x1 ili 90x1 tvrdih kapsula u perforiranim blisterima blisterima s jediničnim dozama.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/12/808/021-040

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 8. siječnja 2013

Datum posljednje obnove odobrenja: 18. rujna 2017

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. PROIZVOĐAČI 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. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravská 29, c.p. 305
CZ-74770 Opava - Komárov
Češka

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Njemačka

Teva Operations Poland Sp. z.o.o
ul. Mogilska 80. 31-546, Krakow
Poljska

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13, 4042 Debrecen
Mađarska

TEVA PHARMA S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica, 50016 Zaragoza
Španjolska

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5, 2031 GA Haarlem
Nizozemska

PLIVA Hrvatska d.o.o
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb
Hrvatska

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 lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva 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)

Nije primjenjivo.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Imatinib Teva 100 mg filmom obložene tablete
imatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 100 mg imatiniba (u obliku imatinibmesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

20x1 filmom obloženih tableta
60 filmom obloženih tableta
60x1 filmom obloženih tableta
120 filmom obloženih tableta
120x1 filmom obloženih tableta
180x1 filmom obloženih tableta

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

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/12/808/001 20 x 1 filmom obložena tableta
EU/1/12/808/002 60 filmom obloženih tableta
EU/1/12/808/003 60 x 1 filmom obložena tableta
EU/1/12/808/004 120 filmom obloženih tableta
EU/1/12/808/005 120 x 1 filmom obložena tableta
EU/1/12/808/006 180 x 1 filmom obložena tableta
EU/1/12/808/007 20 x 1 filmom obložena tableta
EU/1/12/808/008 60 filmom obloženih tableta
EU/1/12/808/009 60 x 1 filmom obložena tableta
EU/1/12/808/010 120 filmom obloženih tableta
EU/1/12/808/011 120 x 1 filmom obložena tableta
EU/1/12/808/012 180 x 1 filmom obložena tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Imatinib Teva 100 mg filmom obložene tablete

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 Teva 100 mg filmom obložene tablete
imatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Imatinib Teva 400 mg filmom obložene tablete
imatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 400 mg imatiniba (u obliku imatinibmesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Filmom obložena tableta

30 filmom obloženih tableta
30x1 filmom obloženih tableta
90 filmom obloženih tableta
90x1 filmom obloženih tableta

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

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/12/808/013 30 filmom obloženih tableta
EU/1/12/808/014 30 x 1 filmom obložena tableta
EU/1/12/808/015 90 filmom obloženih tableta
EU/1/12/808/016 90 x 1 filmom obložena tableta
EU/1/12/808/017 30 filmom obloženih tableta
EU/1/12/808/018 30 x 1 filmom obložena tableta
EU/1/12/808/019 90 filmom obloženih tableta
EU/1/12/808/020 90 x 1 filmom obložena tableta

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Imatinib Teva 400 mg filmom obložene tablete

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 Teva 400 mg filmom obložene tablete
imatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Imatinib Teva 100 mg tvrde kapsule
imatinib

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Kapsula, tvrda

20x1 tvrdih kapsula
60 tvrdih kapsula
60x1 tvrdih kapsula
120 tvrdih kapsula
120x1 tvrdih kapsula
180x1 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

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/12/808/021 20 x 1 tvrda kapsula
EU/1/12/808/022 60 tvrdih kapsula
EU/1/12/808/023 60 x 1 tvrda kapsula
EU/1/12/808/024 120 tvrdih kapsula
EU/1/12/808/025 120 x 1 tvrda kapsula
EU/1/12/808/026 180 x 1 tvrda kapsula
EU/1/12/808/027 20 x 1 tvrda kapsula
EU/1/12/808/028 60 tvrdih kapsula
EU/1/12/808/029 60 x 1 tvrda kapsula
EU/1/12/808/030 120 tvrdih kapsula
EU/1/12/808/031 120 x 1 tvrda kapsula
EU/1/12/808/032 180 x 1 tvrda kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN UZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Imatinib Teva 100 mg tvrde kapsule

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 Teva 100 mg tvrde kapsule
imatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Kutija

1. NAZIV LIJEKA

Imatinib Teva 400 mg tvrde kapsule
imatinib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Kapsula, tvrda

30 tvrdih kapsula
30x1 tvrdih kapsula
90 tvrdih kapsula
90x1 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

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

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

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

EU/1/12/808/033 30 tvrdih kapsula
EU/1/12/808/034 30 x 1 tvrda kapsula
EU/1/12/808/035 90 tvrdih kapsula
EU/1/12/808/036 90 x 1 tvrda kapsula
EU/1/12/808/037 30 tvrdih kapsula
EU/1/12/808/038 30 x 1 tvrda kapsula
EU/1/12/808/039 90 tvrdih kapsula
EU/1/12/808/040 90 x 1 tvrda kapsula

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Imatinib Teva 400 mg tvrde kapsule

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 Teva 400 mg tvrde kapsule
imatinib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Teva B.V.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Imatinib Teva 100 mg filmom obložene tablete 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 Teva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Imatinib Teva
3. Kako uzimati Imatinib Teva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Imatinib Teva
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Imatinib Teva i za što se koristi

Imatinib Teva 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 Teva se kod odraslih osoba i djece koristi za liječenje :

- **Kronične mijeloične leukemije (KML).** 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.
- **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 Teva inhibira rast ovih stanica.

Imatinib Teva se kod odraslih osoba također koristi za liječenje:

- **Mijelodisplastičnih/mijeloproliferativnih bolesti (MDS/MPD).** One čine skupinu bolesti krvi u kojima određene krvne stanice počinju nekontrolirano rasti. Imatinib Teva 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 Teva inhibira rast ovih stanica u određenoj podvrsti ovih bolesti.
- **Gastrointestinalnih stromalnih tumora (GIST).** GIST je rak želuca i crijeva. Nastaje zbog nekontroliranog rasta stanica potpornog tkiva tih organa.
- **Dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP).** DFSP je rak tkiva ispod kože u kojem neke stanice počinju nekontrolirano rasti. Imatinib Teva inhibira rast ovih stanica.

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

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Imatinib Teva

Imatinib Teva 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 Teva

- 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 lijeka Imatinib Teva.**

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Imatinib Teva:

- 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 Teva 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 dobijete modrice, krvarenje, vrućicu, umor i smetenost prilikom uzimanja lijeka Imatinib Teva, kontaktirajte liječnika. To može biti znak oštećenja krvnih žila znan kao trombotična mikroangiopatija (TMA).

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

Možete postati osjetljiviji na sunce tijekom uzimanja lijeka Imatinib Teva. Važno je pokriti područja kože izložena suncu i koristiti sredstvo za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom (SPF). Ove mjere opreza također vrijede i za djecu.

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

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

Djeca i adolescenti

Imatinib Teva se kod djece i adolescenata također koristi za liječenje KML-a. Ne postoji iskustvo kod djece s KML-om mlađe od 2 godine. Postoji ograničeno iskustvo kod djece s Ph-pozitivnim ALL-om te vrlo ograničeno iskustvo kod djece s MDS/MPD-om, DFSP-om, GIST-om i HES/KEL-om.

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

Drugi lijekovi i Imatinib Teva

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika 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 lijeka Imatinib Teva kada se uzimaju zajedno. Oni mogu povećati ili smanjiti učinak lijeka Imatinib Teva bilo povećanjem nuspojava ili smanjenjem učinka lijeka Imatinib Teva. Imatinib Teva može to isto napraviti nekim drugim lijekovima.

Obavijestite svog liječnika ako koristite 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 Teva se ne smije upotrebljavati tijekom trudnoće, osim ako to nije neophodno. Liječnik će Vam objasniti moguće rizike od uzimanja lijeka Imatinib Teva tijekom trudnoće.
- Ženama koje mogu zatrudnjeti se savjetuje primjena učinkovite kontracepcije tijekom liječenja i u razdoblju od 15 dana nakon prestanka liječenja.
- Nemojte dobiti tijekom liječenja lijekom Imatinib Teva i u razdoblju od 15 dana nakon prestanka liječenja, jer to može naštetiti Vašem djetetu.
- Bolesnicima koji su zabrinuti za svoju plodnost tijekom uzimanja lijeka Imatinib Teva se preporučuje 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.

3. Kako uzimati Imatinib Teva

Vaš liječnik je propisao Imatinib Teva, jer patite od ozbiljnog stanja. Imatinib Teva Vam može pomoći u borbi protiv tog stanja.

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 Teva, 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 lijeka Imatinib Teva uzeti

Primjena u odraslih osoba

Liječnik će Vam reći točno koliko tableta lijeka Imatinib Teva trebate uzeti.

- **Ako se liječite zbog KML-a:**
Ovisno o Vašem stanju, uobičajena početna doza je ili 400 mg ili 600 mg:
 - **400 mg** se uzima kao 1 tableta **jednom** na dan.
 - **600 mg** se uzima kao 6 tableta **jednom** na dan.
- **Ako se liječite zbog GIST-a:**
Početna doza je 400 mg, koja se uzima kao 4 tablete **jednom** na dan.

Za KML ili GIST, liječnik Vam može propisati višu ili nižu dozu, ovisno o tome kako reagirate na liječenje. Ako Vaša dnevna doza iznosi 800 mg (8 tableta), trebate uzimati 4 tablete ujutro i 4 tablete navečer.

- **Ako se liječite zbog Ph-pozitivnog ALL-a:**
Početna doza je 600 mg, koja se uzima kao 6 tableta **jednom** na dan.
- **Ako se liječite zbog MDS/MPD-a:**
Početna doza je 400 mg, koja se uzima kao 4 tablete **jednom** na dan.
- **Ako se liječite zbog HES/KEL-a:**

Početna doza je 100 mg, koja se uzima kao jedna tableta **jednom** na dan. Ovisno o tome kako reagirate na liječenje, liječnik može odlučiti povećati dozu do 400 mg, koja se uzima kao 4 tablete **jednom** na dan.

- **Ako se liječite zbog DFSP-a:**

Doza je 800 mg na dan (8 tableta), koja se uzima kao 4 tablete ujutro i 4 tablete navečer.

Primjena u djece i adolescenata

Liječnik će Vam reći koliko tableta lijeka Imatinib Teva trebate dati djetetu. Količina lijeka Imatinib Teva koju je potrebno dati ovisiti će o stanju djeteta, tjelesnoj težini i visini. Ukupna dnevna doza u djece i adolescenata ne smije prijeći 800 mg kod KML-a i 600 mg kod Ph+ALL-a. 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 Teva

- **Imatinib Teva uzimajte uz obrok.** To će Vam pomoći u zaštiti od želučanih problema prilikom uzimanja lijeka Imatinib Teva.
- **Tablete progutajte cijele s velikom čašom vode.**

Ako niste u stanju progutati tablete, možete ih otopiti u čaši negazirane vode ili soka od jabuke:

- Uzmite oko 50 ml za svaku tabletu od 100 mg.
- Miješajte žlicom sve dok se tablete potpuno ne otope.
- Jednom kad se tableta otopi, odmah popijte sav sadržaj čaše. Ostatke otopljenih tableta možete ostaviti u čaši.

Tableta se može podijeliti na jednake doze.

Koliko dugo uzimati Imatinib Teva

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

Ako uzmete više lijeka Imatinib Teva nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili uzeti Imatinib Teva

- 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 kod više od 1 na 10 ljudi) **ili česte** (mogu se javiti kod manje od 1 na 10 ljudi):

- Brzo dobivanje na težini. Imatinib Teva može izazvati zadržavanje vode u tijelu (teška retencija tekućine).
- Znakovi infekcije kao što su vrućica, teška zimica, grlobolja ili čirevi u ustima. Imatinib Teva

- može smanjiti broj bijelih krvnih stanica, pa možete lakše dobiti infekciju.
- Neočekivano krvarenje ili pojava modrica (kada se niste ozlijedili).

Manje česte (mogu se javiti kod manje od 1 na 100 ljudi) **ili rijetke** (mogu se javiti kod manje od 1 na 1000 ljudi):

- 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, tamna boja mokraće, 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 kostima ili zglobovima (znakovi osteonekroze).
- Mjehuri na koži ili sluznicama (znakovi pemfigusa).
- Utrnuli 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 mokraće, umor i/ili osjećaj nelagode u zglobovima udruženi s poremećenim nalazima laboratorijskih pretraga (npr. visoke razine kalija, mokraćne kiseline i kalcija te niske fosfora kalcija u krvi).
- Krvni ugrušci u malim krvnim žilama (trombotična mikroangiopatija).

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

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

Druge nuspojave mogu uključivati:

Vrlo česte (mogu se javiti kod više od 1 na 10 ljudi):

- Glavobolja ili umor.
- Mučnina, povraćanje, proljev ili probavne smetnje.
- Osip.
- Grčevi u mišićima ili bol u zglobovima, mišićima ili kostima, tijekom liječenja lijekom Imatinib Teva ili nakon prekida uzimanja lijeka Imatinib Teva.
- 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 kod manje od 1 na 10 ljudi):

- 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 prorijeđenost 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.**

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- Kašalj, curenje nosa, osjećaj težine ili boli kod pritiska na područje iznad očiju ili sa strana nosa, začepljen nos, kihanje, grlobolja, sa ili bez glavobolje (znakovi infekcije gornjih dišnih putova).
- Teška glavobolja poput lupajuće boli ili pulsirajućeg osjećaja, obično s jedne strane glave i često praćena mučninom, povraćanjem i osjetljivošću na svjetlo ili zvuk (znakovi migrene).
- Simptomi nalik gripi (gripa).
- Bol ili osjećaj pečenja pri mokrenju, povišena tjelesna temperatura, bol u predjelu prepona ili zdjelice, crvena, smeđa ili zamućena mokraćna (znakovi infekcije mokraćnih putova).
- Bol i oticanje Vaših zglobova (znakovi artralgijske).
- Stalni osjećaj tuge i gubitak interesa, koji Vam onemogućavaju normalne aktivnosti (znakovi depresije).
- Osjećaj strahovanja i zabrinutosti zajedno s tjelesnim simptomima poput lupanja srca, znojenja, drhtavice, suhih usta (znakovi tjeskobe).
- Pospanost/omamljenost/prekomjerno spavanje.
- Drhtanje ili drhtavi pokreti (nevoljno drhtanje).
- Oštećenje pamćenja.
- Snažan poriv za pomicanjem nogu (sindrom nemirnih nogu).
- Zvukovi (npr. zvonjava, zujanje) u ušima koji nemaju vanjskog izvora (tinitus).
- Povišeni krvni tlak (hipertenzija).
- Podrigivanje.
- Upala usnica.
- Poteškoće s gutanjem.
- Pojačano znojenje.
- Promjena boje kože.
- Lomljivi nokti.
- Crvene kvržice ili bijeli prištići oko korijena dlake, uz moguću bol, svrbež ili osjećaj pečenja (znakovi upale folikula dlake, koja se također naziva folikulitis).
- Kožni osip s perutanjem ili ljuštenjem (eksfolijativni dermatitis).

- Povećanje grudi (može se pojaviti u muškaraca ili žena).
 - Tupa bol i/ili osjećaj težine u testisima ili donjem dijelu trbuha, bol tijekom mokrenja, spolnog odnosa ili ejakulacije, krv u mokraći (znakovi oteknuća testisa).
 - Nemogućnost postizanja ili održavanja erekcije (erektilna disfunkcija).
 - Obilne ili neredovite menstruacije.
 - Poteškoće u postizanju/održavanju seksualnog uzbuđenja.
 - Smanjen libido.
 - Bol u bradavicama.
 - Opće loše osjećanje (malaksalost).
 - Virusna infekcija poput herpesa.
 - Bol u donjem dijelu leđa kao posljedica poremećaja rada bubrega.
 - Povećana učestalost mokrenja.
 - Povećanje apetita.
 - Bol ili osjećaj pečenja u gornjem dijelu trbuha i/ili prsnom košu (žgaravica), mučnina, povraćanje, vraćanje kiseline iz želuca u jednjak, osjećaj punoće i nadutosti, crna stolica (znakovi čira na želucu).
 - Ukočenost zglobova i mišića.
 - Odstupanja u rezultatima laboratorijskih testova.
 - Bolne crvene kvržice na koži, bolna koža, crvenilo kože (upala potkožnog masnog tkiva).
- Ako se bilo što od navedenog kod Vas javi u teškom obliku, **obavijestite svog liječnika.**

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- Smetenost.
- Promjena boje noktiju.

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

Nepoznate (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.
- Lezije (oštećenja) kože koje su bolne i/ili s mjehurićima.
- Usporen rast kod djece i adolescenata.

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 Teva

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru nakon iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nemojte koristiti pakovanje koje je oštećeno ili na kojem su vidljivi znakovi otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti 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 Teva sadrži

- Djelatna tvar je imatinib (u obliku imatinibmesilata).
- Jedna filmom obložena tableta lijeka Imatinib Teva sadrži 100 mg imatiniba (u obliku imatinibmesilata).
- Ostali sastojci su kalcijev hidrogenfosfat, kros повідon i magnezijev stearat
- Ovojnica tablete sastoji se od polivinilnog alkohola djelomično hidroliziranog, makrogola, željezovog oksida žutog (E172), talka, titanijevog dioksida (E171) i željezovog oksida crvenog (E172).

Kako Imatinib Teva izgleda i sadržaj pakiranja

Imatinib Teva 100 mg filmom obložene tablete su tamnožute do smečkasto narančaste okrugle filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani. Oznake "IT" i "1" utisnute su sa svake strane ureza. Tablete su približno 9 mm u promjeru.

Imatinib Teva 100 mg filmom obložene tablete dostupne su u veličinama pakovanja od 60 ili 120 filmom obloženih tableta u blisterima.

Imatinib Teva 100 mg filmom obložene tablete dostupne su u veličinama pakovanja od 20x1, 60x1, 120x1 ili 180x1 filmom obloženih tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Proizvođač

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Mađarska

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Češka

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Španjolska

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Njemačka

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80, 31-546 Krakow
Poljska

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nizozemska

PLIVA Hrvatska d.o.o
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb
Hrvatska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

AbZ-Pharma GmbH
Tel: +49 73140205

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

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>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Imatinib Teva 400 mg filmom obložene tablete 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 Teva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Imatinib Teva
3. Kako uzimati Imatinib Teva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Imatinib Teva
6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

1. Što je Imatinib Teva i za što se koristi

Imatinib Teva 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 Teva se kod odraslih osoba i djece koristi za liječenje:

- **Kronične mijeloične leukemije (KML).** 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.
- **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 Teva inhibira rast ovih stanica.

Imatinib Teva se kod odraslih osoba također koristi za liječenje:

- **Mijelodisplastičnih/mijeloproliferativnih bolesti (MDS/MPD).** One čine skupinu bolesti krvi u kojima određene krvne stanice počinju nekontrolirano rasti. Imatinib Teva 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 Teva inhibira rast ovih stanica u određenoj podvrsti ovih bolesti.
- **Gastrointestinalnih stromalnih tumora (GIST).** GIST je rak želuca i crijeva. Nastaje zbog nekontroliranog rasta stanica potpornog tkiva tih organa.
- **Dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP).** DFSP je rak tkiva ispod kože u kojem neke stanice počinju nekontrolirano rasti. Imatinib Teva inhibira rast ovih stanica.

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

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Imatinib Teva

Imatinib Teva 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 Teva

- 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 lijeka Imatinib Teva.**

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Imatinib Teva:

- 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 Teva 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 dobijete modrice, krvarenje, vrućicu, umor i smetenost prilikom uzimanja lijeka Imatinib Teva, kontaktirajte liječnika. To može biti znak oštećenja krvnih žila znan kao trombotična mikroangiopatija (TMA).

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

Možete postati osjetljiviji na sunce tijekom uzimanja lijeka Imatinib Teva. Važno je pokriti područja kože izložena suncu i koristiti sredstvo za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom (SPF). Ove mjere opreza također vrijede i za djecu.

Ako tijekom liječenja ovim lijekom vrlo brzo dobivate na tjelesnoj težini **odmah obavijestite svog liječnika.** Imatinib Teva može izazvati zadržavanje vode u tijelu (teška retencija tekućine).

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

Djeca i adolescenti

Imatinib Teva se kod djece i adolescenata također koristi za liječenje KML-a. Ne postoji iskustvo kod djece s KML-om mlađe od 2 godine. Postoji ograničeno iskustvo kod djece s Ph-pozitivnim ALL-om te vrlo ograničeno iskustvo kod djece s MDS/MPD-om, DFSP-om, GIST-om i HES/KEL-om.

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

Drugi lijekovi i Imatinib Teva

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika 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 lijeka Imatinib Teva kada se uzimaju zajedno. Oni mogu povećati ili smanjiti učinak lijeka Imatinib Teva bilo povećanjem nuspojava ili smanjenjem učinka lijeka Imatinib Teva. Imatinib Teva može to isto napraviti nekim drugim lijekovima.

Obavijestite svog liječnika ako koristite 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 Teva se ne smije upotrebljavati tijekom trudnoće, osim ako to nije neophodno. Liječnik će Vam objasniti moguće rizike od uzimanja lijeka Imatinib Teva tijekom trudnoće.
- Ženama koje mogu zatrudnjeti se savjetuje primjena učinkovite kontracepcije tijekom liječenja i u razdoblju od 15 dana nakon prestanka liječenja.
- Nemojte dobiti tijekom liječenja lijekom Imatinib Teva i u razdoblju od 15 dana nakon prestanka liječenja, jer to može naštetiti Vašem djetetu.
- Bolesnicima koji su zabrinuti za svoju plodnost tijekom uzimanja lijeka Imatinib Teva se preporučuje 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.

3. Kako uzimati Imatinib Teva

Vaš liječnik je propisao Imatinib Teva, jer patite od ozbiljne bolesti. Imatinib Teva 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 ili ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Nemojte prestati uzimati Imatinib Teva, 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 lijeka Imatinib Teva uzeti

Primjena u odraslih osoba

Liječnik će Vam reći točno koliko tableta lijeka Imatinib Teva trebate uzeti.

– Ako se liječite zbog KML-a:

Ovisno o Vašem stanju, uobičajena početna doza je ili 400 mg ili 600 mg:

- **400 mg** se uzima kao 1 tableta **jednom** na dan.
- **600 mg** se uzima kao 1 tableta od 400 mg plus 2 tablete od 100 mg ili kao 1 ½ tableta od 400 mg **jednom** na dan.

– Ako se liječite zbog GIST-a:

Početna doza je 400 mg, koja se uzima kao 1 tableta **jednom** na dan.

Za KML ili GIST, liječnik Vam može propisati višu ili nižu dozu, ovisno o tome kako reagirate na liječenje. Ako Vaša dnevna doza iznosi 800 mg (2 tablete), trebate uzimati jednu tabletu ujutro i drugu tabletu navečer.

- Ako se liječite zbog Ph-pozitivnog ALL-a:

Početna doza je 600 mg, koja se uzima kao 1 tableta od 400 mg i 2 tablete od 100 mg ili kao 1 ½ tableta od 400 mg **jednom** na dan.

- Ako se liječite zbog MDS/MPD-a:

Početna doza je 400 mg, koja se uzima kao 1 tableta **jednom** na dan.

- **Ako se liječite zbog HES/KEL-a:**
Početna doza je 100 mg, koja se uzima kao 1 tableta od 100 mg **jednom** na dan. Ovisno o tome kako reagirate na liječenje, liječnik može odlučiti povećati dozu do 400 mg, koja se uzima kao 1 tableta od 400 mg **jednom** na dan.
- **Ako se liječite zbog DFSP-a:**
Doza je 800 mg na dan (2 tablete), koja se uzima kao 1 tableta ujutro i druga tableta navečer.

Primjena u djece i adolescenata

Liječnik će Vam reći koliko tableta lijeka Imatinib Teva trebate dati djetetu. Količina lijeka Imatinib Teva koju je potrebno dati ovisiti će o stanju djeteta, tjelesnoj težini i visini. Ukupna dnevna doza u djece i adolescenata ne smije prijeći 800 mg kod KML-a i 600 mg kod Ph+ALL-a. 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 Teva

- **Imatinib Teva uzimajte uz obrok.** To će Vam pomoći u zaštiti od želučanih problema prilikom uzimanja lijeka Imatinib Teva.
- **Tablete progutajte cijele s velikom čašom vode.**

Ako niste u stanju progutati tablete, možete ih otopiti u čaši negazirane vode ili soka od jabuke:

- Uzmite oko 200 ml za svaku tabletu od 400 mg.
- Miješajte žlicom sve dok se tablete potpuno ne otope.
- Jednom kad se tableta otopi, odmah popijte sav sadržaj čaše. Ostatke otopljenih tableta možete ostaviti u čaši.

Tableta se može podijeliti na jednake doze.

Koliko dugo uzimati Imatinib Teva

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

Ako uzmete više lijeka Imatinib Teva nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili uzeti Imatinib Teva

- 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 kod više od 1 na 10 ljudi) **ili česte** (mogu se javiti kod manje od 1 na 10 ljudi):

- Brzo dobivanje na težini. Imatinib Teva može izazvati zadržavanje vode u tijelu (teška retencija tekućine).

- Znakovi infekcije kao što su vrućica, teška zimica, grlobolja ili rane u ustima. Imatinib Teva može smanjiti broj bijelih krvnih stanica, pa možete lakše dobiti infekciju.
- Neočekivano krvarenje ili pojava modrica (kada se niste ozlijedili).

Manje česte (mogu se javiti kod manje od 1 na 100 ljudi) **ili rijetke** (mogu se javiti kod manje od 1 na 1000 ljudi):

- 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, tamna boja mokraće, 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 povraćenom sadržaju, 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 kostima ili zglobovima (znakovi osteonekroze).
- Mjehuri na koži ili sluznicama (znakovi pemfigusa).
- Utrnuli 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 mokraće, 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).
- Krvni ugrušci u malim krvnim žilama (trombotična mikroangiopatija).

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/nelagodom u prsima, jako smanjenim mokrenjem i žeđi itd. (znakovi alergijske reakcije povezane s liječenjem).
- kronično zatajenje bubrega.
- ponovna pojava (ponovna aktivacija) infekcije virusom hepatitisa B ako ste u prošlosti imali hepatitis B (infekciju jetre).

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

Druge nuspojave mogu uključivati:

Vrlo česte (mogu se javiti kod više od 1 na 10 ljudi):

- Glavobolja ili umor.
- Mučnina, povraćanje, proljev ili probavne smetnje.
- Osip.
- Grčevi u mišićima ili bol u zglobovima, mišićima ili kostima, tijekom liječenja lijekom Imatinib Teva ili nakon prekida uzimanja lijeka Imatinib Teva.
- 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 kod manje od 1 na 10 ljudi):

- 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 prorijeđenost 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.**

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- Kašalj, curenje nosa, osjećaj težine ili boli kod pritiska na područje iznad očiju ili sa strana nosa, začepljen nos, kihanje, grlobolja, sa ili bez glavobolje (znakovi infekcije gornjih dišnih putova).
- Teška glavobolja poput lupajuće boli ili pulsirajućeg osjećaja, obično s jedne strane glave i često praćena mučninom, povraćanjem i osjetljivošću na svjetlo ili zvuk (znakovi migrene).
- Simptomi nalik gripi (gripa).
- Bol ili osjećaj pečenja pri mokrenju, povišena tjelesna temperatura, bol u predjelu prepona ili zdjelice, crvena, smeđa ili zamućena mokraćna (znakovi infekcije mokraćnih putova).
- Bol i oticanje Vaših zglobova (znakovi artralgijske).
- Stalni osjećaj tuge i gubitak interesa, koji Vam onemogućavaju normalne aktivnosti (znakovi depresije).
- Osjećaj strahovanja i zabrinutosti zajedno s tjelesnim simptomima poput lupanja srca, znojenja, drhtavice, suhih usta (znakovi tjeskobe).
- Pospanost/omamljenost/prekomjerno spavanje.
- Drhtanje ili drhtavi pokreti (nevoljno drhtanje).
- Oštećenje pamćenja.
- Snažan poriv za pomicanjem nogu (sindrom nemirnih nogu).
- Zvukovi (npr. zvonjava, zujanje) u ušima koji nemaju vanjskog izvora (tinitus).
- Povišeni krvni tlak (hipertenzija).
- Podrigivanje.
- Upala usnica.
- Poteškoće s gutanjem.
- Pojačano znojenje.
- Promjena boje kože.
- Lomljivi nokti.
- Crvene kvržice ili bijeli prištići oko korijena dlake, uz moguću bol, svrbež ili osjećaj pečenja (znakovi upale folikula dlake, koja se također naziva folikulitis).
- Kožni osip s perutanjem ili ljuštenjem (eksfolijativni dermatitis).

- Povećanje grudi (može se pojaviti u muškaraca ili žena).
 - Tupa bol i/ili osjećaj težine u testisima ili donjem dijelu trbuha, bol tijekom mokrenja, spolnog odnosa ili ejakulacije, krv u mokraći (znakovi oteknuća testisa).
 - Nemogućnost postizanja ili održavanja erekcije (erektilna disfunkcija).
 - Obilne ili neredovite menstruacije.
 - Poteškoće u postizanju/održavanju seksualnog uzbuđenja.
 - Smanjen libido.
 - Bol u bradavicama.
 - Opće loše osjećanje (malaksalost).
 - Virusna infekcija poput herpesa.
 - Bol u donjem dijelu leđa kao posljedica poremećaja rada bubrega.
 - Povećana učestalost mokrenja.
 - Povećanje apetita.
 - Bol ili osjećaj pečenja u gornjem dijelu trbuha i/ili prsnom košu (žgaravica), mučnina, povraćanje, vraćanje kiseline iz želuca u jednjak, osjećaj punoće i nadutosti, crna stolica (znakovi čira na želucu).
 - Ukočenost zglobova i mišića.
 - Odstupanja u rezultatima laboratorijskih testova.
 - Bolne crvene kvržice na koži, bolna koža, crvenilo kože (upala potkožnog masnog tkiva).
- Ako se bilo što od navedenog kod Vas javi u teškom obliku, **obavijestite svog liječnika.**

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- Smetenost.
- Promjena boje noktiju.

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

Nepoznate (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.
- Lezije (oštećenja) kože koje su bolne i/ili s mjehurićima.
- Usporen rast kod djece i adolescenata.

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 Teva

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru nakon iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nemojte koristiti pakovanje koje je oštećeno ili na kojem su vidljivi znakovi otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti 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 Teva sadrži

- Djelatna tvar je imatinib (u obliku imatinibmesilata).
- Jedna filmom obložena tableta lijeka Imatinib Teva sadrži 400 mg imatiniba (u obliku imatinibmesilata).
- Ostali sastojci su kalcijev hidrogenfosfat, krospondon i magnezijev stearat
- Ovojnica tablete sastoji se od polivinilnog alkohola djelomično hidroliziranog, makrogola, željezovog oksida žutog (E172), talka, titanijevog dioksida (E171) i željezovog oksida crvenog (E172).

Kako Imatinib Teva izgleda i sadržaj pakiranja

Imatinib Teva 400 mg filmom obložene tablete su tamnožute do smečkasto narančaste duguljaste filmom obložene tablete s urezom na jednoj strani. Oznake "IT" i "4" utisnute su sa svake strane ureza. Tablete su približno 20 mm dugačke i 10 mm široke.

Imatinib Teva 400 mg filmom obložene tablete dostupne su u veličinama pakiranja od 30 ili 90 filmom obloženih tableta u blisterima.

Imatinib Teva 400 mg filmom obložene tablete dostupne su u veličinama pakiranja od 30x1 ili 90x1 filmom obloženih tableta u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Proizvođač

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Mađarska

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Češka

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Španjolska

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Njemačka

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80, 31-546 Krakow
Poljska

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nizozemska

PLIVA Hrvatska d.o.o
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb
Hrvatska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

AbZ-Pharma GmbH
Tel: +49 73140205

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

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>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Imatinib Teva 100 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 Teva i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Imatinib Teva
3. Kako uzimati Imatinib Teva
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Imatinib Teva
6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

1. Što je Imatinib Teva i za što se koristi

Imatinib Teva 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 Teva se kod odraslih osoba i djece koristi za liječenje:

- **Kronične mijeloične leukemije (KML).** 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.
- **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 Teva inhibira rast ovih stanica.

Imatinib Teva se kod odraslih osoba također koristi za liječenje:

- **Mijelodisplastičnih/mijeloproliferativnih bolesti (MDS/MPD).** One čine skupinu bolesti krvi u kojima određene krvne stanice počinju nekontrolirano rasti. Imatinib Teva 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 Teva inhibira rast ovih stanica u određenoj podvrsti ovih bolesti.
- **Gastrointestinalnih stromalnih tumora (GIST).** GIST je rak želuca i crijeva. Nastaje zbog nekontroliranog rasta stanica potpornog tkiva tih organa.
- **Dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP).** DFSP je rak tkiva ispod kože u kojem neke stanice počinju nekontrolirano rasti. Imatinib Teva inhibira rast ovih stanica.

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

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Imatinib Teva

Imatinib Teva 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 Teva

- 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 lijeka Imatinib Teva.**

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Imatinib Teva:

- ako imate, ili ste ikada imali, problema s jetrom, bubrežima 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 Teva 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 dobijete modrice, krvarenje, vrućicu, umor i smetenost prilikom uzimanja lijeka Imatinib Teva, kontaktirajte liječnika. To može biti znak oštećenja krvnih žila znan kao trombotična mikroangiopatija (TMA).

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

Možete postati osjetljiviji na sunce tijekom uzimanja lijeka Imatinib Teva. Važno je pokriti područja kože izložena suncu i koristiti sredstvo za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom (SPF). Ove mjere opreza također vrijede i za djecu.

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

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

Djeca i adolescenti

Imatinib Teva se kod djece i adolescenata također koristi za liječenje KML-a. Ne postoji iskustvo kod djece s KML-om mlađe od 2 godine. Postoji ograničeno iskustvo kod djece s Ph-pozitivnim ALL-om te vrlo ograničeno iskustvo kod djece s MDS/MPD-om, DFSP-om, GIST-om i HES/KEL-om.

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

Drugi lijekovi i Imatinib Teva

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika 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 lijeka Imatinib Teva kada se uzimaju zajedno. Oni mogu povećati ili smanjiti učinak lijeka Imatinib Teva bilo povećanjem nuspojava ili smanjenjem učinka lijeka Imatinib Teva. Imatinib Teva može to isto napraviti nekim drugim lijekovima.

Obavijestite svog liječnika ako koristite 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 Teva se ne smije upotrebljavati tijekom trudnoće, osim ako to nije neophodno. Liječnik će Vam objasniti moguće rizike od uzimanja lijeka Imatinib Teva tijekom trudnoće.
- Ženama koje mogu zatrudnjeti se savjetuje primjena učinkovite kontracepcije tijekom liječenja i u razdoblju od 15 dana nakon prestanka liječenja.
- Nemojte doći tijekom liječenja lijekom Imatinib Teva i u razdoblju od 15 dana nakon prestanka liječenja, jer to može naštetiti Vašem djetetu.
- Bolesnicima koji su zabrinuti za svoju plodnost tijekom uzimanja lijeka Imatinib Teva se preporučuje 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.

3. Kako uzimati Imatinib Teva

Vaš liječnik je propisao Imatinib Teva, jer patite od ozbiljnog stanja. Imatinib Teva Vam može pomoći u borbi protiv tog stanja.

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 Teva, 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 lijeka Imatinib Teva uzeti

Primjena u odraslih osoba

Liječnik će Vam reći točno koliko kapsula lijeka Imatinib Teva trebate uzeti.

– Ako se liječite zbog KML-a:

Ovisno o Vašem stanju, uobičajena početna doza je ili 400 mg ili 600 mg:

- **400 mg** se uzima kao 4 kapsule **jednom** na dan.
- **600 mg** se uzima kao 6 kapsula **jednom** na dan.

– Ako se liječite zbog GIST-a:

Početna doza je 400 mg, koja se uzima kao 4 kapsule **jednom** na dan.

Za KML ili GIST, liječnik Vam može propisati višu ili nižu dozu, ovisno o tome kako reagirate na liječenje. Ako Vaša dnevna doza iznosi 800 mg (8 kapsula), trebate uzimati 4 kapsule ujutro i 4 kapsule navečer.

– Ako se liječite zbog Ph-pozitivnog ALL-a:

Početna doza je 600 mg, koja se uzima kao 6 kapsula **jednom** na dan.

– Ako se liječite zbog MDS/MPD-a:

Početna doza je 400 mg, koja se uzima kao 4 kapsule **jednom** na dan.

– Ako se liječite zbog HES/KEL-a:

Početna doza je 100 mg, koja se uzima kao jedna kapsula **jednom** na dan. Ovisno o tome kako reagirate na liječenje, liječnik može odlučiti povećati dozu do 400 mg, koja se uzima kao 4 kapsule **jednom** na dan.

– **Ako se liječite zbog DFSP-a:**

Doza je 800 mg na dan (8 kapsula), koja se uzima kao 4 kapsule ujutro i 4 kapsule navečer.

Primjena u djece i adolescenata

Liječnik će Vam reći koliko kapsula lijeka Imatinib Teva trebate dati djetetu. Količina lijeka Imatinib Teva koju je potrebno dati ovisiti će o stanju djeteta, tjelesnoj težini i visini. Ukupna dnevna doza u djece i adolescenata ne smije prijeći 800 mg kod KML-a i 600 mg kod Ph+ALL-a. 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 Teva

- **Imatinib Teva uzimajte uz obrok.** To će Vam pomoći u zaštiti od želučanih problema prilikom uzimanja lijeka Imatinib Teva.
- **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, morate pažljivo rukovati sa sadržajem te izbjegavati kontakt s kožom i očima ili inhaliranje. Operite ruke odmah nakon otvaranja kapsula.

Koliko dugo uzimati Imatinib Teva

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

Ako uzmete više lijeka Imatinib Teva nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili uzeti Imatinib Teva

- 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 kod više od 1 na 10 ljudi) **ili česte** (mogu se javiti kod manje od 1 na 10 ljudi):

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

Manje česte (mogu se javiti kod manje od 1 na 100 ljudi) **ili rijetke** (mogu se javiti kod manje od 1 na 1000 ljudi):

- 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, tamna boja mokraće, 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 kostima ili zglobovima (znakovi osteonekroze).
- Mjehuri na koži ili sluznicama (znakovi pemfigusa).
- Utrnuli 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 mokraće, umor i/ili osjećaj nelagodnosti u zglobovima udruženi s poremećenim nalazima laboratorijskih pretraga (npr. visoke razine kalija, mokraćne kiseline i kalcija te niske razine fosfora u krvi).
- Krvni ugrušci u malim krvnim žilama (trombotična mikroangiopatija).

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/nelagodom u prsima, jako smanjenim mokrenjem i žeđi itd. (znakovi alergijske reakcije povezane s liječenjem).
- kronično zatajenje bubrega.
- ponovna pojava (ponovna aktivacija) infekcije virusom hepatitisa B ako ste u prošlosti imali hepatitis B (infekciju jetre).

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

Druge nuspojave mogu uključivati:

Vrlo česte (mogu se javiti kod više od 1 na 10 ljudi):

- Glavobolja ili umor.
- Mučnina, povraćanje, proljev ili probavne smetnje.

- Osip.
- Grčevi u mišićima ili bol u zglobovima, mišićima ili kostima, tijekom liječenja lijekom Imatinib Teva ili nakon prekida uzimanja lijeka Imatinib Teva.
- 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 kod manje od 1 na 10 ljudi):

- 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 prorijeđenost 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.**

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- Kašalj, curenje nosa, osjećaj težine ili boli kod pritiska na područje iznad očiju ili sa strana nosa, začepljen nos, kihanje, grlobolja, sa ili bez glavobolje (znakovi infekcije gornjih dišnih putova).
- Teška glavobolja poput lupajuće boli ili pulsirajućeg osjećaja, obično s jedne strane glave i često praćena mučninom, povraćanjem i osjetljivošću na svjetlo ili zvuk (znakovi migrene).
- Simptomi nalik gripi (gripa).
- Bol ili osjećaj pečenja pri mokrenju, povišena tjelesna temperatura, bol u predjelu prepona ili zdjelice, crvena, smeđa ili zamućena mokraćna (znakovi infekcije mokraćnih putova).
- Bol i oticanje Vaših zglobova (znakovi artralgijske).
- Stalni osjećaj tuge i gubitak interesa, koji Vam onemogućavaju normalne aktivnosti (znakovi depresije).
- Osjećaj strahovanja i zabrinutosti zajedno s tjelesnim simptomima poput lupanja srca, znojenja, drhtavice, suhih usta (znakovi tjeskobe).
- Pospanost/omamljenost/prekomjerno spavanje.
- Drhtanje ili drhtavi pokreti (nevoljno drhtanje).
- Oštećenje pamćenja.
- Snažan poriv za pomicanjem nogu (sindrom nemirnih nogu).
- Zvukovi (npr. zvonjava, zujanje) u ušima koji nemaju vanjskog izvora (tinitus).
- Povišeni krvni tlak (hipertenzija).
- Podrigivanje.
- Upala usnica.
- Poteškoće s gutanjem.
- Pojačano znojenje.
- Promjena boje kože.
- Lomljivi nokti.
- Crvene kvržice ili bijeli prištići oko korijena dlake, uz moguću bol, svrbež ili osjećaj pečenja (znakovi upale folikula dlake, koja se također naziva folikulitis).
- Kožni osip s perutanjem ili ljuštenjem (eksfolijativni dermatitis).
- Povećanje grudi (može se pojaviti u muškaraca ili žena).
- Tupa bol i/ili osjećaj težine u testisima ili donjem dijelu trbuha, bol tijekom mokrenja, spolnog odnosa ili ejakulacije, krv u mokraći (znakovi otekuća testisa).

- Nemogućnost postizanja ili održavanja erekcije (erektilna disfunkcija).
 - Obilne ili neredovite menstruacije.
 - Poteškoće u postizanju/održavanju seksualnog uzbuđenja.
 - Smanjen libido.
 - Bol u bradavicama.
 - Opće loše osjećanje (malaksalost).
 - Virusna infekcija poput herpesa.
 - Bol u donjem dijelu leđa kao posljedica poremećaja rada bubrega.
 - Povećana učestalost mokrenja.
 - Povećanje apetita.
 - Bol ili osjećaj pečenja u gornjem dijelu trbuha i/ili prsnom košu (žgaravica), mučnina, povraćanje, vraćanje kiseline iz želuca u jednjak, osjećaj punoće i nadutosti, crna stolica (znakovi čira na želucu).
 - Ukočenost zglobova i mišića.
 - Odstupanja u rezultatima laboratorijskih testova.
 - Bolne crvene kvržice na koži, bolna koža, crvenilo kože (upala potkožnog masnog tkiva).
- Ako se bilo što od navedenog kod Vas javi u teškom obliku, **obavijestite svog liječnika.**

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- Smetenost.
- Promjena boje noktiju.

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

Nepoznate (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.
- Lezije (oštećenja) kože koje su bolne i/ili s mjehurićima.
- Usporen rast kod djece i adolescenata.

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 Teva

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru nakon iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nemojte koristiti pakovanje 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 Teva sadrži

- Djelatna tvar je imatinib (u obliku imatinibmesilata).

- Jedna tvrda kapsula lijeka Imatinib Teva sadrži 100 mg imatiniba (u obliku imatinibmesilata).
- Drugi sastojci su manitol, krosповidon, , magnezijev stearat i bezvodni koloidni silicijev dioksid. Ovojnica kapsule se sastoji od želatine, titanijevog dioksida (E171), žutog željezovog oksida (E172) i crvenog željezovog oksida (E172). Tinta za označavanje se sastoji od šelaka, crnog željezovog oksida (E172) i propilenglikola.

Kako Imatinib Teva izgleda i sadržaj pakiranja

Imatinib Teva 100 mg tvrde kapsule su neprozirne narančaste kapsule s crnom oznakom 7629 na tijelu kapsule i crnom oznakom TEVA na kapici kapsule. Sadržaj kapsule je granulirani prašak bijele do svijetložute boje. Kapsule su približno 19 mm dugačke i 7 mm široke.

Imatinib Teva 100 mg tvrde kapsule dostupne su u veličinama pakiranja od 60 ili 120 tvrdih kapsula u blisterima.

Imatinib Teva 100 mg tvrde kapsule dostupne su u veličinama pakiranja od 20x1, 60x1, 120x1 ili 180x1 tvrdih kapsula u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Proizvođač

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Mađarska

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Češka

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Španjolska

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Njemačka

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80, 31-546 Krakow
Poljska

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nizozemska

PLIVA Hrvatska d.o.o
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb

Hrvatska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

AbZ-Pharma GmbH
Tel: +49 73140205

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

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>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

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

1. Što je Imatinib Teva i za što se koristi

Imatinib Teva 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 Teva se kod odraslih osoba i djece koristi za liječenje:

- **Kronične mijeloične leukemije (KML).** 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.
- **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 Teva inhibira rast ovih stanica.

Imatinib Teva se kod odraslih osoba također koristi za liječenje:

- **Mijelodisplastičnih/mijeloproliferativnih bolesti (MDS/MPD).** One čine skupinu bolesti krvi u kojima određene krvne stanice počinju nekontrolirano rasti. Imatinib Teva 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 Teva inhibira rast ovih stanica u određenoj podvrsti ovih bolesti.
- **Gastrointestinalnih stromalnih tumora (GIST).** GIST je rak želuca i crijeva. Nastaje zbog nekontroliranog rasta stanica potpornog tkiva tih organa.
- **Dermatofibrosarkoma protuberans (DFSP).** DFSP je rak tkiva ispod kože u kojem neke stanice počinju nekontrolirano rasti. Imatinib Teva inhibira rast ovih stanica.

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

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

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Imatinib Teva

Imatinib Teva 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 Teva

- 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 lijeka Imatinib Teva.**

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

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku prije nego uzmete Imatinib Teva:

- 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 Teva 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 dobijete modrice, krvarenje, vrućicu, umor i smetenost prilikom uzimanja lijeka Imatinib Teva, kontaktirajte liječnika. To može biti znak oštećenja krvnih žila znan kao trombotična mikroangiopatija (TMA).

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

Možete postati osjetljiviji na sunce tijekom uzimanja lijeka Imatinib Teva. Važno je pokriti područja kože izložena suncu i koristiti sredstvo za zaštitu od sunca s visokim zaštitnim faktorom (SPF). Ove mjere opreza također vrijede i za djecu.

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

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

Djeca i adolescenti

Imatinib Teva se kod djece i adolescenata također koristi za liječenje KML-a. Ne postoji iskustvo kod djece s KML-om mlađe od 2 godine. Postoji ograničeno iskustvo kod djece s Ph-pozitivnim ALL-om te vrlo ograničeno iskustvo kod djece s MDS/MPD-om, DFSP-om, GIST-om i HES/KEL-om.

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

Drugi lijekovi i Imatinib Teva

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika 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 lijeka Imatinib Teva kada se uzimaju zajedno. Oni mogu povećati ili smanjiti učinak lijeka Imatinib Teva bilo povećanjem nuspojava ili smanjenjem učinka lijeka Imatinib Teva. Imatinib Teva može to isto napraviti nekim drugim lijekovima.

Obavijestite svog liječnika ako koristite 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 Teva se ne smije upotrebljavati tijekom trudnoće, osim ako to nije neophodno. Liječnik će Vam objasniti moguće rizike od uzimanja lijeka Imatinib Teva tijekom trudnoće.
- Ženama koje mogu zatrudnjeti se savjetuje primjena učinkovite kontracepcije tijekom liječenja i u razdoblju od 15 dana nakon prestanka liječenja.
- Nemojte dobiti tijekom liječenja lijekom Imatinib Teva i u razdoblju od 15 dana nakon prestanka liječenja, jer to može naštetiti Vašem djetetu.
- Bolesnicima koji su zabrinuti za svoju plodnost tijekom uzimanja lijeka Imatinib Teva se preporučuje 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.

3. Kako uzimati Imatinib Teva

Vaš liječnik je propisao Imatinib Teva, jer patite od ozbiljnog stanja. Imatinib Teva Vam može pomoći u borbi protiv tog stanja.

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 Teva, 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 lijeka Imatinib Teva uzeti

Primjena u odraslih osoba

Liječnik će Vam reći točno koliko kapsula lijeka Imatinib Teva trebate uzeti.

- **Ako se liječite zbog KML-a:**
Ovisno o Vašem stanju, uobičajena početna doza je ili 400 mg ili 600 mg:
 - **400 mg** se uzima kao 1 kapsula **jednom** na dan.
 - **600 mg** se uzima kao 1 kapsula od 400 mg plus 2 kapsule od 100 mg **jednom** na dan.
- **Ako se liječite zbog GIST-a:**
Početna doza je 400 mg, koja se uzima kao 1 kapsula **jednom** na dan.

Za KML ili GIST, liječnik Vam može propisati višu ili nižu dozu, ovisno o tome kako reagirate na liječenje. Ako Vaša dnevna doza iznosi 800 mg (2 kapsule), trebate uzimati jednu kapsulu ujutro i drugu kapsulu navečer.

- **Ako se liječite zbog Ph-pozitivnog ALL-a:**
Početna doza je 600 mg koja se uzima kao 1 kapsula od 400 mg plus 2 kapsule od 100 mg **jednom** na dan.
- **Ako se liječite zbog MDS/MPD-a:**
Početna doza je 400 mg, koja se uzima kao 1 kapsula **jednom** na dan.

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

Primjena u djece i adolescenata

Liječnik će Vam reći koliko kapsula lijeka Imatinib Teva trebate dati djetetu. Količina lijeka Imatinib Teva koju je potrebno dati ovisiti će o stanju djeteta, tjelesnoj težini i visini. Ukupna dnevna doza u djece i adolescenata ne smije prijeći 800 mg kod KML-a i 600 mg kod Ph+ALL-a. 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 Teva

- **Imatinib Teva uzimajte uz obrok.** To će Vam pomoći u zaštiti od želučanih problema prilikom uzimanja lijeka Imatinib Teva.
- **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, morate pažljivo rukovati sa sadržajem te izbjegavati kontakt s kožom i očima ili inhaliranje. Operite ruke odmah nakon otvaranja kapsula.

Koliko dugo uzimati Imatinib Teva

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

Ako uzmete više lijeka Imatinib Teva nego što ste trebali

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

Ako ste zaboravili uzeti Imatinib Teva

- 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 kod više od 1 na 10 ljudi) **ili česte** (mogu se javiti kod manje od 1 na 10 ljudi):

- Brzo dobivanje na težini. Imatinib Teva može izazvati zadržavanje vode u tijelu (teška retencija tekućine).
- Znakovi infekcije kao što su vrućica, teška zimica, grlobolja ili čirevi u ustima. Imatinib Teva

- može smanjiti broj bijelih krvnih stanica, pa možete lakše dobiti infekciju.
- Neočekivano krvarenje ili pojava modrica (kada se niste ozlijedili).

Manje česte (mogu se javiti kod manje od 1 na 100 ljudi) **ili rijetke** (mogu se javiti kod manje od 1 na 1000 ljudi):

- 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, tamna boja mokraće, 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 kostima ili zglobovima (znakovi osteonekroze).
- Mjehuri na koži ili sluznicama (znakovi pemfigusa).
- Utrnuli 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 mokraće, 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).
- Krvni ugrušci u malim krvnim žilama (trombotična mikroangiopatija).

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/nelagodom u prsima, jako smanjenim mokrenjem i žeđi itd. (znakovi alergijske reakcije povezane s liječenjem).
- kronično zatajenje bubrega.
- ponovna pojava (ponovna aktivacija) infekcije virusom hepatitisa B ako ste u prošlosti imali hepatitis B (infekciju jetre).

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

Druge nuspojave mogu uključivati:

Vrlo česte (mogu se javiti kod više od 1 na 10 ljudi):

- Glavobolja ili umor.
- Mučnina, povraćanje, proljev ili probavne smetnje.
- Osip.
- Grčevi u mišićima ili bol u zglobovima, mišićima ili kostima, tijekom liječenja lijekom Imatinib Teva ili nakon prekida uzimanja lijeka Imatinib Teva.
- 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 kod manje od 1 na 10 ljudi):

- 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 prorijeđenost 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.**

Manje česte (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- Kašalj, curenje nosa, osjećaj težine ili boli kod pritiska na područje iznad očiju ili sa strana nosa, začepljen nos, kihanje, grlobolja, sa ili bez glavobolje (znakovi infekcije gornjih dišnih putova).
- Teška glavobolja poput lupajuće boli ili pulsirajućeg osjećaja, obično s jedne strane glave i često praćena mučninom, povraćanjem i osjetljivošću na svjetlo ili zvuk (znakovi migrene).
- Simptomi nalik gripi (gripa).
- Bol ili osjećaj pečenja pri mokrenju, povišena tjelesna temperatura, bol u predjelu prepona ili zdjelice, crvena, smeđa ili zamućena mokraćna (znakovi infekcije mokraćnih putova).
- Bol i oticanje Vaših zglobova (znakovi artralgijske).
- Stalni osjećaj tuge i gubitak interesa, koji Vam onemogućavaju normalne aktivnosti (znakovi depresije).
- Osjećaj strahovanja i zabrinutosti zajedno s tjelesnim simptomima poput lupanja srca, znojenja, drhtavice, suhih usta (znakovi tjeskobe).
- Pospanost/omamljenost/prekomjerno spavanje.
- Drhtanje ili drhtavi pokreti (nevoljno drhtanje).
- Oštećenje pamćenja.
- Snažan poriv za pomicanjem nogu (sindrom nemirnih nogu).
- Zvukovi (npr. zvonjava, zujanje) u ušima koji nemaju vanjskog izvora (tinitus).
- Povišeni krvni tlak (hipertenzija).
- Podrigivanje.
- Upala usnica.
- Poteškoće s gutanjem.
- Pojačano znojenje.
- Promjena boje kože.
- Lomljivi nokti.
- Crvene kvržice ili bijeli prištići oko korijena dlake, uz moguću bol, svrbež ili osjećaj pečenja (znakovi upale folikula dlake, koja se također naziva folikulitis).
- Kožni osip s perutanjem ili ljuštenjem (eksfolijativni dermatitis).

- Povećanje grudi (može se pojaviti u muškaraca ili žena).
 - Tupa bol i/ili osjećaj težine u testisima ili donjem dijelu trbuha, bol tijekom mokrenja, spolnog odnosa ili ejakulacije, krv u mokraći (znakovi oteknuća testisa).
 - Nemogućnost postizanja ili održavanja erekcije (erektilna disfunkcija).
 - Obilne ili neredovite menstruacije.
 - Poteškoće u postizanju/održavanju seksualnog uzbuđenja.
 - Smanjen libido.
 - Bol u bradavicama.
 - Opće loše osjećanje (malaksalost).
 - Virusna infekcija poput herpesa.
 - Bol u donjem dijelu leđa kao posljedica poremećaja rada bubrega.
 - Povećana učestalost mokrenja.
 - Povećanje apetita.
 - Bol ili osjećaj pečenja u gornjem dijelu trbuha i/ili prsnom košu (žgaravica), mučnina, povraćanje, vraćanje kiseline iz želuca u jednjak, osjećaj punoće i nadutosti, crna stolica (znakovi čira na želucu).
 - Ukočenost zglobova i mišića.
 - Odstupanja u rezultatima laboratorijskih testova.
 - Bolne crvene kvržice na koži, bolna koža, crvenilo kože (upala potkožnog masnog tkiva).
- Ako se bilo što od navedenog kod Vas javi u teškom obliku, **obavijestite svog liječnika.**

Rijetke (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- Smetenost.
- Promjena boje noktiju.

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

Nepoznate (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.
- Lezije (oštećenja) kože koje su bolne i/ili s mjehurićima.
- Usporen rast kod djece i adolescenata.

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 Teva

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru nakon iza oznake EXP. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nemojte koristiti pakovanje koje je oštećeno ili na kojem su vidljivi znakovi otvaranja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti 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 Teva sadrži

- Djelatna tvar je imatinib (u obliku imatinibmesilata).
- Jedna tvrda kapsula lijeka Imatinib Teva sadrži 400 mg imatiniba (u obliku imatinibmesilata).
- Drugi sastojci su manitol, krosповidon, magnezijev stearat i bezvodni koloidni silicijev dioksid. Ovojnica kapsule se sastoji od želatine, titanijevog dioksida (E171), žutog željezovog oksida (E172) i crvenog željezovog oksida (E172). Tinta za označavanje se sastoji od šelaka, crnog željezovog oksida (E172) i propilenglikola.

Kako Imatinib Teva izgleda i sadržaj pakiranja

Imatinib Teva 400 mg tvrde kapsule su neprozirne narančaste kapsule s crnom oznakom 7630 na tijelu kapsule i crnom oznakom TEVA na kapici kapsule. Sadržaj kapsule je granulirani prašak bijele do svijetložute boje. Kapsule su približno 23 mm dugačke i 9 mm široke.

Imatinib Teva 400 mg tvrde kapsule dostupne su u veličinama pakiranja od 30 ili 90 tvrdih kapsula u blisterima

Imatinib Teva 400 mg tvrde kapsule dostupne su u veličinama pakiranja od 30x1 ili 180x1 tvrdih kapsula u perforiranim blisterima s jediničnim dozama.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

Proizvođač

Teva Pharmaceutical Works Private Limited Company
Pallagi út 13
Debrecen H-4042
Mađarska

Teva Czech Industries s.r.o.
Ostravska 29, c.p. 305
74770 Opava-Komarov
Češka

TEVA PHARMA, S.L.U.
C/C, n. 4, Poligono Industrial Malpica
50016 Zaragoza
Španjolska

Merckle GmbH
Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm
Njemačka

Teva Operations Poland Sp. z o.o.
ul. Mogilska 80, 31-546 Krakow
Poljska

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5,
2031 GA Haarlem
Nizozemska

PLIVA Hrvatska d.o.o
Prilaz baruna Filipovića 25
10000 Zagreb
Hrvatska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Tél/Tel: +32 38207373

Lietuva

UAB Teva Baltics
Tel: +370 52660203

България

Тева Фарма ЕАД
Тел: +359 24899585

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 38207373

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251007111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt.
Tel: +36 12886400

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44985511

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +44 2075407117

Deutschland

AbZ-Pharma GmbH
Tel: +49 73140205

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 8000228400

Eesti

UAB Teva Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 6610801

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 66775590

Ελλάδα

TEVA HELLAS A.E.
Τηλ: +30 2118805000

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Tel: +43 1970070

España

Teva Pharma, S.L.U.
Tel: +34 913873280

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 223459300

France

Teva Santé
Tél: +33 155917800

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 214767550

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 13720000

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L.
Tel: +40 212306524

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +44 2075407117

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 15890390

Ísland

Teva Pharma Iceland ehf.
Sími: +354 5503300

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028917981

Κύπρος

TEVA HELLAS A.E.
Ελλάδα
Τηλ: +30 2118805000

Latvija

UAB Teva Baltics filiāle Latvijā
Tel: +371 67323666

Slovenská republika

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 257267911

Suomi/Finland

Teva Finland Oy
Puh/Tel: +358 201805900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42121100

United Kingdom (Northern Ireland)

Teva Pharmaceuticals Ireland
Ireland
Tel: +44 2075407117

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>.