

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Imatinib Accord 100 mg filmsko obložene tablete

Imatinib Accord 400 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg imatiniba (v obliki mesilata).

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg imatiniba (v obliki mesilata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Imatinib Accord 100 mg filmsko obložene tablete

Rjavooranžne, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjenima oznakama "IM" in "T1" na vsaki strani zareze na eni strani tablete in brez oznake na drugi strani.

Imatinib Accord 400 mg filmsko obložene tablete

Rjavooranžne, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjenima oznakama "IM" in "T2" na vsaki strani zareze na eni strani tablete in brez oznake na drugi strani.

Razdelilna zareza ni namenjena delitvi tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Imatinib Accord je indicirano za zdravljenje

- odraslih in pediatričnih bolnikov z na novo diagnosticirano kronično mieloično levkemijo (KML), s prisotnim kromosomom Philadelphia (bcr-abl) (Ph+), pri katerih presaditev kostnega mozga kot zdravljenje prve izbire ne pride v poštev;
- odraslih in pediatričnih bolnikov s Ph+ KML v kronični fazi po neuspelem zdravljenju z interferonom alfa, ali v pospešeni fazi ali blastni krizi;
- odraslih in pediatričnih bolnikov z na novo diagnosticirano akutno limfoblastno levkemijo, s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+ ALL) skupaj s kemoterapijo;
- odraslih bolnikov z relapsom ali neodzivno Ph+ ALL v monoterapiji;
- odraslih bolnikov z mielodisplastičnimi/mieloproliferativnimi boleznimi (MDS/MPD) v povezavi s preureditvijo genov za receptor za rastni faktor iz trombocitov (PDGFR – platelet derived growth factor receptor);
- odraslih bolnikov z napredovalim hipereozinofilnim sindromom (HES) ali s kronično eozinofilno levkemijo (CEL) s premestitvijo FIP1L1-PDGFR α ali z obojim;

Učinek imatiniba na izid presaditve kostnega mozga ni raziskan.

Zdravilo Imatinib Accord je indicirano za

- zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnimi in/ali metastatskimi malignimi gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji (GIST), pozitivnimi na Kit (CD 117);
- adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov s precejšnjim tveganjem za relaps po resekciji GIST, pozitivnega na Kit (CD117). Bolniki z majhnim ali zelo majhnim tveganjem za ponovitev bolezni ne smejo prejemati adjuvantnega zdravljenja;

- zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim protuberantnim dermatofibrosarkomom (DFSP - dermatofibrosarcoma protuberans) in tistih odraslih bolnikov z rekurentnim in/ali metastatskim DFSP, ki niso primerni za operacijo.

Pri odraslih in pediatričnih bolnikih temelji učinkovitost imatiniba na celotni hematološki in citogenetični odzivnosti in preživetju brez napredovanja bolezni pri KML, na hematološki in citogenetični odzivnosti pri Ph+ ALL in MDS/MPD, na hematološki odzivnosti pri HES/CEL ter na objektivni odzivnosti odraslih bolnikov z neresektabilnimi in/ali metastatskimi GIST in DFSP ter na preživetju brez ponovitve bolezni pri adjuvantnem zdravljenju GIST. Izkušenj z imatinibom pri bolnikih MDS/MPD v povezavi s preureditvijo genov za PDGFR je malo (glejte poglavje 5.1). Razen za novo diagnosticirano KML v kronični fazi ni kontroliranih preskušanj, ki bi pokazala klinično koristnost ali izboljšanje preživetja pri teh boleznih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora začeti zdravnik, izkušen v zdravljenju bolnikov s hematološkimi malignimi boleznimi oziroma z malignimi sarkomi.

Odmerjanje pri KML pri odraslih bolnikih

Priporočeno odmerjanje zdravila Imatinib Accord za odrasle bolnike v kronični fazi KML je 400 mg/dan. Kronična faza KML je opredeljena z naslednjimi kriteriji: blasti < 15 % v krvi in kostnem mozgu, bazofilci v periferni krvi < 20 %, trombociti > 100 x 10⁹/l.

Priporočeno odmerjanje zdravila Imatinib Accord za odrasle bolnike v pospešeni fazi je 600 mg/dan. Pospešeno fazo opredeljuje eno ali več sledečih meril: blasti v krvi ali kostnem mozgu ≥ 15 %, vendar < 30 %, blasti in promielociti skupaj ≥ 30 % v krvi ali kostnem mozgu (pogoj: blasti < 30 %), bazofilci v periferni krvi ≥ 20 %, trombociti < 100 x 10⁹/l ne glede na zdravljenje.

Priporočeni odmerek zdravila Imatinib Accord za odrasle bolnike v blastni krizi je 600 mg/dan. Blastno krizo opredeljuje ≥ 30 % blastov v krvi ali kostnem mozgu ali ekstramedularna bolezen, ki ni hepatosplenomegalija.

Trajanje zdravljenja: V kliničnih preskušanjih so zdravljenje z imatinibom nadaljevali, dokler ni začela bolezen napredovati. Učinek prekinitve zdravljenja po doseženem popolnem citogenetičnem odzivu ni raziskan.

Povečanje odmerka s 400 mg na 600 mg ali 800 mg pri bolnikih s kronično fazo bolezni ali s 600 mg na največ 800 mg (odmerjanih po 400 mg dvakrat na dan) pri bolnikih v pospešeni ali v blastni krizi lahko pride v poštev, če bolnik nima hude neželene reakcije na zdravilo in hude nevtropenije ali trombocitopenije, ki ni povezana z levkemijo, v sledečih okoliščinah: napredovanje bolezni (kadarkoli); odsotnost zadovoljivega hematološkega odziva po najmanj 3 mesecih zdravljenja; odsotnost citogenetičnega odziva po 12 mesecih zdravljenja; ali izguba že prej doseženega hematološkega in/ali citogenetičnega odziva. Po povečanju odmerka je treba bolnike natančno spremljati, ker pri večjih odmerkih obstaja možnost povečane pogostnosti neželenih reakcij.

Odmerjanje pri KML pri otrocih

Odmerjanje za otroke mora temeljiti na telesni površini (mg/m²). Za otroke s kronično fazo KML oziroma z napredovalimi fazami KML je priporočeni odmerek 340 mg/m² na dan (ne sme preseči celotnega odmerka 800 mg). Zdravljenje lahko poteka v obliki enega samega dnevnega odmerka ali pa dnevni odmerek razdelimo na dva – enega zjutraj in enega zvečer. Priporočila za odmerjanje trenutno temeljijo na majhnem številu pediatričnih bolnikov (glejte poglavji 5.1 in 5.2). Z zdravljenjem otrok, mlajših od 2 let, ni nobenih izkušenj.

Povečanje odmerka s 340 mg/m² dnevno na 570 mg/m² (ne sme preseči celotnega odmerka 800 mg) pride v poštev pri otrocih, ki nimajo hudih neželenih učinkov na zdravilo in hude nevtropenije ali trombocitopenije, ki ni povezana z levkemijo, in sicer v sledečih okoliščinah: napredovanje bolezni

(kadarkoli); odsotnost zadovoljivega hematološkega odziva po najmanj 3 mesecih zdravljenja; odsotnost citogenetičnega odziva po 12 mesecih zdravljenja; ali izguba že prej doseženega hematološkega ali citogenetičnega odziva ali obojega. Po povečanju odmerka je treba bolnike natančno spremljati, ker pri večjih odmerkih obstaja možnost povečane pogostnosti neželenih učinkov.

Odmerjanje pri Ph+ ALL pri odraslih bolnikih

Priporočeni odmerek zdravila Imatinib pri odraslih bolnikih s Ph+ ALL je 600 mg/dan. V vseh fazah naj zdravljenje nadzira hematolog, strokovnjak za vodenje te bolezni.

Razpored zdravljenja: Na osnovi obstoječih podatkov se je imatinib izkazal kot učinkovit in varen, če je bil pri odraslih bolnikih z novo diagnosticirano Ph+ALL uporabljen v odmerku 600 mg/dan v kombinaciji s kemoterapijo v začetni fazi, konsolidacijski in vzdrževalni fazi kemoterapije (glejte poglavje 5.1). Trajanje zdravljenja z imatinibom je lahko različno glede na izbrani program zdravljenja, vendar pa je na splošno daljša izpostavljenost imatinibu prinesla boljše rezultate.

Za odrasle bolnike z relapsom ali neodzivno Ph+ ALL je zdravilo Imatinib kot monoterapija v odmerku 600 mg/dan varno in učinkovito ter ga lahko prejemajo dokler ne pride do napredovanja bolezni.

Odmerjanje pri Ph+ ALL pri otrocih

Odmerjanje za otroke mora temeljiti na telesni površini (mg/m^2). Za otroke s Ph+ ALL je priporočeni odmerek $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ na dan (ne sme preseči celotnega odmerka 600 mg).

Odmerjanje pri MDS/MPD

Priporočeni odmerek zdravila Imatinib Accord pri odraslih bolnikih z MDS/MPD je 400 mg/dan.

Trajanje zdravljenja: V edinem do zdaj izvedenem kliničnem preskušanju so zdravljenje z imatinibom nadaljevali do napredovanja bolezni (glejte poglavje 5.1). V času analize je bila mediana trajanja zdravljenja 47 mesecev (24 dni - 60 mesecev).

Odmerjanje pri HES/CEL

Priporočeni odmerek zdravila Imatinib Accord pri odraslih bolnikih s HES/CEL je 100 mg/dan.

Če se ugotovi nezadosten odziv na zdravljenje, pri tem pa ni nobenih neželenih učinkov, velja pri takih bolnikih razmisliti o povečanju odmerka s 100 mg na 400 mg.

Z zdravljenjem je treba nadaljevati, dokler to bolniku koristi.

Odmerjanje pri GIST

Priporočeni odmerek zdravila Imatinib Accord pri odraslih bolnikih z neresektabilnimi in/ali metastatskimi malignimi GIST je 400 mg/dan.

O učinku povečanja odmerka s 400 mg na 600 mg ali na 800 mg pri bolnikih, pri katerih bolezen pri manjšem odmerku napreduje, obstaja malo podatkov (glejte poglavje 5.1).

Trajanje zdravljenja: V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z GIST so zdravljenje z zdravilom Imatinib Accord nadaljevali, dokler ni začela bolezen napredovati. V času analize je bilo mediano trajanje zdravljenja 7 mesecev (7 dni do 13 mesecev). Učinek prekinitve zdravljenja po doseženem odzivu ni raziskan.

Za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov po resekciji GIST je priporočeni odmerek zdravila Imatinib Accord 400 mg na dan. Ustrezno trajanje zdravljenja še ni ugotovljeno. V klinični študiji za navedeno indikacijo je zdravljenje trajalo 36 mesecev (glejte poglavje 5.1).

Odmerjanje pri DFSP

Priporočeni odmerek zdravila Imatinib pri odraslih bolnikih z DFSP je 800 mg/dan.

Prilagoditev odmerjanja zaradi neželenih učinkov

Nehematološke neželene reakcije

Če med uporabo imatiniba nastopi huda nehematološka neželena reakcija, je treba zdravljenje prekiniti, dokler reakcija ne izzveni. Nato se lahko zdravljenje spet začne po ustrezni shemi, odvisni od začetne resnosti reakcije.

Če pride do zvišanja bilirubina na > 3 -kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti, specifično za ustanovo, (IULN-institutional upper limit of normal) ali zvišanja jetrnih aminotransferaz na > 5 -kratno IULN, je treba zdravljenje z imatinibom prekiniti, dokler se koncentracija bilirubina ne vrne na $< 1,5$ -kratno IULN oziroma koncentracija aminotransferaz na $< 2,5$ -kratno IULN. Nato se lahko zdravljenje z imatinibom nadaljuje z zmanjšanim dnevnim odmerkom. Pri odraslih je treba zmanjšati odmerek s 400 na 300 mg ali s 600 na 400 mg ali z 800 na 600 mg, pri otrocih pa s 340 na 260 mg/m²/dan.

Hematološke neželene reakcije

Pri hudi nevtropeniji in trombocitopeniji je priporočljivo zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja, kot kaže spodnja preglednica.

Prilaganje odmerkov zaradi nevtropenije in trombocitopenije:

HES/CEL (začetni odmerek 100 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ in/ali koncentracija trombocitov $< 50 \times 10^9/l$	1. Prekinite zdravljenje z zdravilom Imatinib Accord, dokler ni ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ in koncentracija trombocitov $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Spet začnite zdravljenje z zdravilom Imatinib Accord s prejšnjim odmerkom (t.j. tistim pred nastopom resnega neželenega učinka).
kronična faza KML, MDS/MPD in GIST (začetni odmerek 400 mg) HES/CEL (pri odmerku 400 mg)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ in/ali koncentracija trombocitov $< 50 \times 10^9/l$	1. Prekinite zdravljenje z zdravilom Imatinib Accord, dokler ni ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ in koncentracija trombocitov $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Spet začnite zdravljenje z zdravilom Imatinib Accord s prejšnjim odmerkom (t.j. tistim pred nastopom resnega neželenega učinka). 3. Če se pojav/a ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ in/ali koncentracija trombocitov $< 50 \times 10^9/l$ ponovi/ta, ponovite točko 1 in spet začnite zdravljenje z zdravilom Imatinib Accord z zmanjšanim odmerkom 300 mg.
kronična faza KML pri pediatričnih bolnikih (ob odmerku 340 mg/m ²)	ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ in/ali koncentracija trombocitov $< 50 \times 10^9/l$	1. Prekinite zdravljenje z zdravilom Imatinib Accord dokler ni ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ in koncentracija trombocitov $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Spet začnite zdravljenje z zdravilom Imatinib Accord s prejšnjim odmerkom (t.j. tistim pred nastopom resnega neželenega učinka). 3. Če se pojav/a ANC $< 1,0 \times 10^9/l$ in/ali koncentracija trombocitov $< 50 \times 10^9/l$ ponovi/ta, ponovite točko 1 in spet začnite zdravljenje z zdravilom Imatinib Accord z zmanjšanim odmerkom 260 mg/m².
pospešena faza KML in blastna kriza in Ph+ ALL (začetni odmerek	^a ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ in/ali koncentracija	1. Preverite, ali je citopenija povezana z levkemijo (aspirat ali biopsija kostnega mozga).

600 mg)	trombocitov $< 10 \times 10^9/l$	2. Če citopenija ni povezana z levkemijo, zmanjšajte odmerek zdravila Imatinib Accord na 400 mg. 3. Če citopenija vztraja 2 tedna, odmerek zmanjšajte na 300 mg. 4. Če citopenija vztraja 4 tedne in še vedno ni povezana z levkemijo, prekinite zdravljenje z zdravilom Imatinib Accord, dokler ni $ANC \geq 1 \times 10^9/l$ in koncentracija trombocitov $\geq 20 \times 10^9/l$, nato spet začnite zdravljenje z odmerkom 300 mg.
pospešena faza KML in blastna kriza pri pediatričnih bolnikih (začetni odmerek 340 mg/m^2)	$aANC < 0,5 \times 10^9/l$ in/ali koncentracija trombocitov $< 10 \times 10^9/l$	1. Preverite, ali je citopenija povezana z levkemijo (aspirat ali biopsija kostnega mozga). 2. Če citopenija ni povezana z levkemijo, zmanjšajte odmerek zdravila Imatinib Accord na 260 mg/m^2. 3. Če citopenija vztraja 2 tedna, odmerek zmanjšajte na 200 mg/m^2. 4. Če citopenija vztraja 4 tedne in še vedno ni povezana z levkemijo, prekinite zdravljenje z zdravilom Imatinib Accord, dokler ni $ANC \geq 1 \times 10^9/l$ in koncentracija trombocitov $\geq 20 \times 10^9/l$, nato spet začnite zdravljenje z odmerkom 200 mg/m^2.
DFSP (ob odmerku 800 mg)	$ANC < 1,0 \times 10^9/l$ in/ali koncentracija trombocitov $< 50 \times 10^9/l$	1. Prekinite zdravljenje z zdravilom Imatinib Accord, dokler ni $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ in koncentracija trombocitov $\geq 75 \times 10^9/l$. 2. Spet začnite zdravljenje z zdravilom Imatinib Accord z odmerkom 600 mg. 3. Če se pojav/a $ANC < 1,0 \times 10^9/l$ in/ali koncentracija trombocitov $< 50 \times 10^9/l$ ponovi/ta, ponovite točko 1 in spet začnite zdravljenje z zdravilom Imatinib Accord z zmanjšanim odmerkom 400 mg.
ANC = absolutno število nevtrofilcev (absolute neutrophil count) ^a do katere pride po najmanj 1 mesecu zdravljenja		

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Izkušenj pri otrocih s KML, mlajših od 2 let, in pri otrocih s Ph+ALL, mlajših od 1 leta, ni (glejte poglavje 5.1). Izkušenj pri otrocih z MDS/MPD, DFSP, GIST ali s HES/CEL pa zelo malo.

Varnost in učinkovitost uporabe imatiniba pri otrocih, ki imajo MDS/MPD, DFSP, GIST ali HES/CEL in so stari manj kot 18 let, nista bili dokazani v kliničnih preskušanjih. Trenutno razpoložljivi objavljeni podatki so povzeti v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Insuficienca jeter

Imatinib se presnavlja predvsem v jetrih. Bolniki z blago, zmerno ali hudo disfunkcijo jeter naj prejmejo najmanjši priporočeni odmerek 400 mg na dan. Če bolnik odmerka ne prenaša, ga je mogoče zmanjšati (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

Razvrstitev disfunkcije jeter:

Disfunkcija jeter	Testi jetrnih funkcij
blaga	celotni bilirubin: = 1,5 IULN AST: > IULN (lahko je normalna ali < IULN, če je celotni bilirubin > IULN)
zmerna	celotni bilirubin: > 1,5–3,0 IULN AST: kakršnakoli
huda	celotni bilirubin: > 3–10 IULN AST: kakršnakoli
IULN = zgornja meja normalnih vrednosti, specifična za ustanovo AST = aspartat-aminotransferaza	

Ledvična insuficienca

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic ali bolniki na dializi naj za začetni odmerek prejmejo najmanjši priporočeni odmerek 400 mg na dan. Vendar pri teh bolnikih priporočamo previdnost. Odmerek je mogoče zmanjšati, če ga bolnik ne prenaša dobro. Če bolnik odmerek dobro prenaša, ga je mogoče v primeru nezadostnega učinka povečati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejši

Farmakokinetike imatiniba pri starejših niso posebej proučili. Pri odraslih bolnikih v kliničnih preskušanjih, v katerih je bilo več kot 20 % bolnikov starih 65 let ali več, ni bilo pomembnih farmakokinetičnih razlik, povezanih s starostjo. Pri starejših niso potrebna posebna priporočila glede odmerjanja.

Način uporabe

Predpisani odmerek mora bolnik vzeti peroralno z obrokom in velikim kozarcem vode, da se čim bolj zmanjša tveganje draženja prebavil. Odmerke po 400 mg ali 600 mg je treba jemati enkrat na dan, medtem ko je treba dnevni odmerek 800 mg vzeti kot 400 mg dvakrat na dan, zjutraj in zvečer.

Bolnikom, ki ne morejo pogoltniti filmsko obloženih tablet, lahko tablete raztopimo v kozarcu mineralne vode ali jabolčnega soka. Predpisano število tablet je treba dati v primerno količino napitka (približno 50 ml za tableto po 100 mg in 200 ml za tableto po 400 mg) in premešati z žlico. Suspenzijo je treba zaužiti takoj, ko se tableta (tablete) popolnoma razkroji (razkrojijo).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ob sočasni uporabi imatiniba z drugimi zdravili obstaja možnost njihovega medsebojnega delovanja. Previdnost je potrebna pri uporabi imatiniba z zaviralci proteaze, azolnimi antimikotiki, določenimi makrolidi (glejte poglavje 4.5), s substrati CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom (na primer s ciklosporinom, pimozidom, takrolimusom, sirolimusom, ergotaminom, diergotaminom, fentanilom, alfentanilom, terfenadinom, borteomibom, docetakselom, kinidinom) ali z varfarinom in drugimi derivati kumarina (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba imatiniba in zdravil, ki inducirajo CYP3A4 (na primer deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital ali *Hypericum perforatum*, znan tudi kot šentjanževka), lahko pomembno zmanjša izpostavljenost imatinibu, kar potencialno poveča tveganje za neuspešnost zdravljenja. Zato se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 in imatiniba izogibati (glejte poglavje 4.5).

Hipotiroidizem

Pri bolnikih, ki so med zdravljenjem z imatinibom prejeli nadomestno zdravljenje z levotiroksinom po tiroidektomiji, so poročali o kliničnih primerih hipotiroidizma (glejte poglavje 4.5). Pri takih bolnikih je treba skrbno spremljati vrednosti tiroideo stimulirajočega hormona (TSH).

Hepatotoksičnost

Presnova imatiniba poteka predvsem v jetrih in le 13 % imatiniba se izloča skozi ledvice. Pri bolnikih z disfunkcijo jeter (blago, zmerno ali hudo) je treba skrbno spremljati periferno krvno sliko in jetrne encime (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2). Upoštevati je treba, da imajo lahko bolniki z GIST metastaze v jetrih, ki lahko povzročijo okvaro jeter.

Pri uporabi imatiniba so opažali primere poškodbe jeter, vključno z odpovedjo in nekrozo jeter. Pri uporabi imatiniba v kombinaciji z visokoodmernimi kemoterapevtskimi shemami so ugotavljali zvečanje obsega resnih neželenih učinkov na jetrih. Kadar se imatinib uporablja v kombinaciji s kemoterapevtskimi shemami, pri katerih je znana povezava z motnjami delovanja jeter, je treba skrbno spremljati delovanje jeter (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Retenca tekočine

Pri približno 2,5 % bolnikov z na novo diagnosticirano KML, ki so jemali imatinib, so poročali o pojavih hude retence tekočine (plevralni izliv, edemi, pljučni edem, ascites, površinski edem). Zato je zelo priporočljivo bolnike redno tehtati. Nepričakovano hitro naraščanje telesne mase je treba skrbno raziskati in izvajati ustrezne podporne in terapevtske ukrepe, če je potrebno. V kliničnih preskušanjih so bili ti učinki pogostejši pri starejših in pri bolnikih z anamnezo bolezni srca. Zato je pri bolnikih z motnjami delovanja srca potrebna previdnost.

Srčni bolniki

Srčne bolnike, bolnike z dejavniki tveganja za srčno popuščanje ali bolnike z anamnezo ledvične odpovedi je potrebno skrbno opazovati. Bolnika z znaki ali simptomi, ki kažejo na srčno popuščanje ali odpoved ledvic, je treba pregledati in zdraviti.

Pri bolnikih s hipereozinofilnim sindromom (HES) z okultno infiltracijo HES celic v srčni mišici je v posameznih primerih v povezavi z degranulacijo HES celic ob uvedbi zdravljenja z imatinibom prišlo do kardiogenega šoka/disfunkcije levega prekata. Stanje je opisano kot reverzibilno ob uporabi steroidov s sistemskim delovanjem, podpori krvnemu obtoku in začasni odtegnitvi imatiniba. Ker so občasno poročali o s srcem povezanih neželenih dogodkih z imatinibom, je treba pri populaciji bolnikov s HES/CEL pred uvedbo zdravljenja pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem.

Mielodisplastične/mieloproliferativne bolezni s preureditvijo gena za PDGFR so lahko povezane z visokimi koncentracijami eozinofilcev. Zato je pri bolnikih s HES/CEL in bolnikih z visokimi koncentracijami eozinofilcev v povezavi z MDS/MPD pred uporabo imatiniba potrebno razmisliti o pregledu pri specialistu kardiologu, izvedbi ehokardiograma in določitvi serumskega troponina. V primeru nenormalnega izvida katere od teh preiskav je potrebno razmisliti o kontrolnem pregledu pri kardiologu in sočasni profilaktični uporabi steroidov s sistemskim delovanjem (1-2 mg/kg) ob uvedbi zdravljenja z imatinibom, v obdobju enega do dveh tednov.

Gastrointestinalne krvavitve

V študiji pri bolnikih z neresektibilnimi in/ali metastatskimi GIST so poročali tako o gastrointestinalnih kot o intratumorskih krvavitvah (glejte poglavje 4.8). Na podlagi razpoložljivih podatkov niso ugotovili nikakršnih predispozicijskih dejavnikov (na primer velikost tumorja, lokacija tumorja, motnje koagulacije), ki bi pri bolnikih z GIST povečali tveganje katere od teh dveh vrst krvavitev. Ker sta povečana vaskularnost in nagnjenost h krvavitvam del narave in kliničnega poteka GIST, je treba pri vseh bolnikih uporabiti standardne prakse in postopke za spremljanje in zdravljenje krvavitev.

Poleg tega so v okviru izkušenj v obdobju trženja zdravila pri bolnikih s KML, ALL in drugimi boleznimi poročali o žilnih ektazijah antruma želodca (GAVE - *gastric antral vascular ectasia*), redkem vzroku gastrointestinalne krvavitve (glejte poglavje 4.8). Če je treba, velja razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Imatinib.

Sindrom tumorske lize

Zaradi možnosti, da pride do sindroma tumorske lize, je pred začetkom zdravljenja z imatinibom priporočeno odpraviti klinično pomembno dehidriranost in visoko koncentracijo sečne kisline (glejte poglavje 4.8).

Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacija hepatitisa B pri bolnikih, ki so kronični prenašalci tega virusa, se je pojavila, potem ko so ti bolniki prejeli zaviralce BCR-ABL tirozin-kinaze. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali fulminantnega hepatitisa in posledično do presaditve jeter ali smrtnega izida.

Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z zdravilom Imatinib Accord testirati glede okužbe z virusom hepatitisa B. Pri bolnikih s pozitivno serologijo na hepatitis B (vključno z bolniki z aktivno boleznijo) in bolnikih, pri katerih se med zdravljenjem test glede okužbe z virusom hepatitisa B izkaže za pozitivnega, se je treba pred začetkom zdravljenja posvetovati s strokovnjaki za obolenja jeter in zdravljenje hepatitisa B. Pri prenašalcih virusa hepatitisa B, pri katerih je potrebno zdravljenje z zdravilom Imatinib Accord, je treba med zdravljenjem in nekaj mesecev po njegovem zaključku skrbno spremljati pojav znakov in simptomov aktivne okužbe z virusom hepatitisa B (glejte poglavje 4.8).

Fototoksičnost

Zdravljenje z imatinibom je lahko povezano s pojavom fototoksičnosti, zato se je treba izogibati izpostavljenosti direktni sončni svetlobi oziroma jo čimbolj omejiti. Bolnikom je treba naročiti, naj se poslužujejo ukrepov, kot so zaščita z oblačili in uporaba zaščitne kreme z visokim zaščitnim faktorjem (SPF – sun protection factor).

Trombotična mikroangiopatija

Zaviralce tirozin kinaze BCR-ABL povezujejo z razvojem trombotične mikroangiopatije, o posameznih primerih so poročali tudi pri uporabi zdravila Imatinib Accord (glejte poglavje 4.8). Če se pri bolniku, ki prejema zdravilo Imatinib Accord, pojavijo laboratorijski ali klinični znaki trombotične mikroangiopatije, je treba zdravljenje prekiniti in izvesti temeljito oceno pojava trombotične mikroangiopatije, vključno z aktivnostjo ADAMTS13 in določanjem protiteles proti ADAMTS13. V primeru, da je koncentracija protiteles proti ADAMTS13 zvišana, aktivnost ADAMTS13 pa nizka, se zdravljenja z zdravilom Imatinib Accord ne sme nadaljevati.

Laboratorijske preiskave

Med zdravljenjem z imatinibom je treba redno opravljati kompletne hemograme. Zdravljenje bolnikov s KML z imatinibom je povezano z nevtropenijo ali s trombocitopenijo. Vendar je pojavljanje teh citopenij verjetno v zvezi s stadijem bolezni, ki jo zdravimo. Pogostejše so pri bolnikih s pospešeno fazo KML ali blastno krizo kot pri bolnikih s kronično fazo KML. Zdravljenje z imatinibom lahko prekinemo ali odmerek zmanjšamo, kot je priporočeno v poglavju 4.2.

Delovanje jeter (aminotransferaze, bilirubin, alkalna fosfataza) je treba pri bolnikih, ki dobivajo imatinib, redno spremljati.

Kaže, da je pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic izpostavljenost imatinibu v plazmi višja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, verjetno zato, ker je pri teh bolnikih zvišana vrednost alfa kislega glikoproteina (AGP-alpha-acid glycoprotein) v plazmi, proteina, ki veže imatinib. Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic naj prejmejo najmanjši priporočeni začetni odmerek. Pri zdravljenju bolnikov s hudo okvarjenim delovanjem ledvic je potrebna previdnost. Odmerek je mogoče zmanjšati, če ga bolnik ne prenaša dobro (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Dolgotrajno zdravljenje z imatinibom je lahko povezano s klinično pomembnim zmanjšanjem delovanja ledvic. Zato je treba pred začetkom zdravljenja z imatinibom oceniti delovanje ledvic in ga med zdravljenjem natančno spremljati, še posebej pri tistih bolnikih, ki kažejo dejavnike tveganja za ledvično disfunkcijo. Če se ugotovi ledvična disfunkcija, je treba predpisati ustrezno obvladovanje in zdravljenje skladno s standardnimi smernicami.

Pediatrična populacija

Pri otrocih in mladostnikih pred puberteto, ki so prejeli imatinib, so poročali o posameznih primerih zaostajanja v rasti. V opazovalni študiji pri pediatrični populaciji s kronično mieloično levkemijo so po 12 in 24 mesecih zdravljenja poročali o statistično značilnem zmanjšanju (klinična pomembnost tega zmanjšanja ni znana) v vrednostih standardnega odklona mediane telesne višine pri dveh manjših podskupinah, ne glede na spolno dozorelost in spol. Podobne rezultate so opazili v opazovalni študiji pri pediatrični populaciji z akutno limfoblastno levkemijo. Pri otrocih, ki prejema imatinib, je priporočeno natančno spremljanje njihove rasti (glejte poglavje 4.8).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinkovine, ki lahko zvišajo plazemske koncentracije imatiniba:

Snovi, ki zavirajo aktivnost izoenzima CYP3A4 citokroma P450 (na primer zaviralci proteaze, kot so indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azolni antimikotiki vključno s ketokonazolom, itrokonazolom, posakonazolom, vorikonazolom; določenimi makrolidi kot so eritromicin, klaritromicin in telitromicin), bi lahko zmanjševale presnovo in zviševale koncentracije imatiniba. Pri zdravih osebah se je izpostavljenost imatinibu značilno povečala (povprečna C_{max} in AUC imatiniba sta se povečali za 26 % oziroma 40 %), kadar je bil uporabljen z enim samim odmerkom ketokonazola (zaviralec CYP3A4). Pri uporabi imatiniba z zaviralci skupine CYP3A4 je potrebna previdnost.

Učinkovine, ki lahko znižajo plazemske koncentracije imatiniba:

Snovi, ki inducirajo aktivnost CYP3A4 (na primer deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenitoin, primidon ali *Hypericum perforatum*, znan tudi pod imenom šentjanževka), lahko znatno zmanjša izpostavljenost imatinibu in s tem potencialno poveča tveganje za neuspešnost zdravljenja. Predzdravljenje z večkratnimi odmerki rifampicina 600 mg, ki jim je sledil en 400-miligramski odmerek imatiniba, je povzročilo zmanjšanje C_{max} oziroma AUC_(0-∞) za vsaj 54 % oziroma 74 % zadevnih vrednosti brez zdravljenja z rifampicinom. Podobne rezultate so opazili pri bolnikih z malignim gliomom, ki so jih zdravili z imatinibom, sočasno pa so jemali tudi antiepileptična zdravila, ki inducirajo encime. Taka zdravila so karbamazepin, okskarbazepin in fenitoin. Pri teh bolnikih se je AUC imatiniba v plazmi zmanjšal za 73 % v primerjavi z bolniki, ki niso jemali antiepileptičnih zdravil, ki inducirajo encime. Sočasni uporabi rifampicina ali drugih močnih induktorjev CYP3A4 in imatiniba se je treba izogibati.

Učinkovine, katerih plazemske koncentracije lahko imatinib spremeni

Imatinib povečuje povprečno C_{max} in AUC simvastatina (substrat CYP3A4) 2-krat oziroma 3,5-krat, kar kaže na to, da imatinib zavira CYP3A4. Zato je pri uporabi imatiniba skupaj s substrati CYP3A4 z ozko terapevtsko širino (na primer s ciklosporinom, pimozidom, takrolimusom, sirolimusom, ergotaminom, diergotaminom, fentanilom, alfentanilom, terfenadinom, bortezumibom, docetakselom in kinidinom) priporočljiva previdnost. Imatinib lahko zviša plazemske koncentracije drugih zdravil, ki jih presnavlja CYP3A4 (na primer triazolo-benzodiazepinov, dihidropiridinskih blokatorjev kalcijevih kanalčkov, nekaterih zaviralcev reduktaze HMG-CoA, tj. statinov, itn.).

Zaradi znanega povečanega tveganja za krvavitve v povezavi z uporabo imatiniba (na primer hemoragija) naj bolniki, pri katerih je potrebna antikoagulantna terapija, dobivajo nizkomolekularni ali standardni heparin namesto kumarinskih derivatov, kot je varfarin.

In vitro imatinib zavira aktivnost izoenzima CYP2D6 citokroma P450 pri koncentracijah, ki so podobne tistim, ki vplivajo na aktivnost CYP3A4. Imatinib je v odmerku 400 mg dvakrat dnevno zaviral presnovo metoprolola s CYP2D6, tako da sta se C_{max} in AUC metoprolola povečala za približno 23 % (90 % IZ [1,16-1,30]). Kaže, da pri sočasni uporabi imatiniba s substrati CYP2D6 prilagajanje odmerkov ni potrebno, vendar pa je potrebna previdnost pri substratih CYP2D6 z ozkim terapevtskim oknom, kot je metoprolol. Pri bolnikih, ki se zdravijo z metoprololom, je treba razmisliti o kliničnem nadzoru.

In vitro imatinib zavira paracetamol O-glukuronidacijo z vrednostjo K_i 58,5 mikromolov/l. Tega

zaviranja po uporabi imatiniba 400 mg in paracetamola 1000 mg *in vivo* niso opazali. Višjih odmerkov imatiniba in paracetamola niso proučevali.

Zato je pri sočasni uporabi visokih odmerkov imatiniba in paracetamola potrebna previdnost.

Pri bolnikih, ki so po tiroidektomiji prejeli levotiroksin, je lahko ob sočasni uporabi imatiniba izpostavljenost levotiroksinu v plazmi zmanjšana (glejte poglavje 4.4). Zato je potrebna previdnost. Vendar pa trenutno mehanizem opažene interakcije ni znan.

Kljub temu, da klinične izkušnje s sočasno uporabo imatiniba in kemoterapije pri bolnikih s Ph+ ALL obstajajo (glejte poglavje 5.1), pa interakcije med imatinibom in posameznimi kemoterapevtskimi shemami niso dobro opredeljene. Lahko pride do večje izraženosti neželenih dogodkov imatiniba, kot so toksičnost za jetra, mielosupresija ali drugi. Poročali so, da bi bila lahko sočasna uporaba L-asparaginaze povezana z bolj izraženo toksičnostjo za jetra (glejte poglavje 4.8). Zato je pri uporabi imatiniba v kombinaciji potrebna posebna previdnost.

Imatinib lahko zmanjša očistek metotreksata, zlasti pri uporabi velikih odmerkov metotreksata ($> 500 \text{ mg/m}^2$). Pri sočasni uporabi zdravila Imatinib Accord in metotreksata je priporočljiva previdnost.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem in še najmanj 15 dni po koncu zdravljenja z zdravilom Imatinib Accord uporabljajo učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Podatki o uporabi imatiniba pri nosečnicah so omejeni. V obdobju trženja zdravila so poročali o spontanah splavih in prirojenih nepravilnostih pri dojenčkih mater, ki so med nosečnostjo prejemale zdravilo imatiniba. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3) in možno tveganje za plod ni znano. Imatiniba ne smete uporabljati pri nosečnicah, razen če je nujno potrebno. Če se uporablja med nosečnostjo, je treba bolnico poučiti o možnih nevarnostih za plod.

Dojenje

Podatkov o prehajanju imatiniba v materino mleko pri človeku ni veliko. Študije pri dveh doječih materah so pokazale, da se tako imatinib kot njegov aktivni presnovek pri človeku lahko izločata v materino mleko. Pri proučevanju prehajanja pri eni doječi materi so za imatinib določili razmerje med koncentracijama v mleku in plazmi 0,5, za njegov presnovek pa 0,9, kar kaže, da se presnovek v večji meri izloča v materinem mleku kot imatinib. Pri seštevku koncentracij imatiniba in njegovega presnovka je pri največji zaužiti količini materinega mleka na dan mogoče pričakovati nizko skupno izpostavljenost dojenčka zdravilu in presnovku (~10 % terapevtskega odmerka). Ker pa učinki izpostavljenosti dojenčka majhnim odmerkom imatiniba niso znani, ženske ne smejo dojiti med zdravljenjem in še najmanj 15 dni po koncu zdravljenja z zdravilom Imatinib Accord.

Plodnost

Predklinične študije niso pokazale vpliva na plodnost pri podganjih samcih in samicah, je pa bil opazen vpliv na nekatere parametre reprodukcije (glejte poglavje 5.3). Pri ljudeh niso opravili študij z bolniki, ki prejemajo imatinib, da bi preučili vpliv zdravila na plodnost in na gametogenezo. Bolniki, ki jih skrbi glede njihove plodnosti v času zdravljenja z zdravilom Imatinib Accord, naj se posvetujejo s svojim zdravnikom.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolnikom je treba razložiti, da lahko med zdravljenjem z imatinibom doživijo neželene učinke, na primer omotico, meglen vid ali zaspanost. Zato je treba bolnikom, ki vozijo avto ali uporabljajo stroje, priporočiti previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Bolniki z napredovalimi stadiji malignih bolezni imajo lahko številna sočasna medicinska stanja, ki lahko zakrijejo in ovirajo oceno vzročnosti neželenih reakcij zaradi različnih simptomov, povezanih z osnovno boleznijo, njenim napredovanjem in sočasnim dajanjem številnih zdravil.

V kliničnih preskušanjih pri KML so prekinitve dajanja zdravila zaradi neželenih reakcij, povezanih z zdravilom, zabeležili pri 2,4 % na novo diagnosticiranih bolnikov, 4 % bolnikov v pozni kronični fazi po neuspelem zdravljenju z interferonom, 4 % bolnikov v pospešeni fazi po neuspelem zdravljenju z interferonom in 5 % bolnikov v blastni krizi po neuspelem zdravljenju z interferonom. Pri GIST so preskušano zdravilo ukinili zaradi neželenih reakcij, povezanih z zdravilom, pri 4 % bolnikov.

Neželene reakcije so bile podobne pri vseh indikacijah, z dvema izjemama. Pri bolnikih s KML je bila izrazitejša mielosupresija kot pri bolnikih z GIST, kar je verjetno posledica osnovne bolezni. V študiji pri bolnikih z neresektabilnimi in/ali metastatskimi GIST je imelo 7 (5 %) bolnikov gastrointestinalne krvavitve CTC stopnje 3/4 (3 bolniki), intratumorske krvavitve (3 bolniki) ali obe vrsti krvavitev (1 bolnik). Vir gastrointestinalnih krvavitev so bile morda lokacije gastrointestinalnih tumorjev (glejte poglavje 4.4). Gastrointestinalne in tumorske krvavitve so lahko resne in včasih smrtno. Z zdravilom povezane neželene reakcije, o katerih so najpogosteje poročali ($\geq 10\%$), so bile blaga navzea, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, utrujenost, mialgija, mišični krči in izpuščaj. Površinski edemi so bili v vseh študijah pogosti, opisali so jih predvsem kot periorbitalne ali kot edeme spodnjih udov. Vendar so bili ti edemi redko hudi in jih lahko zdravimo z diuretiki, drugimi podpornimi ukrepi ali z zmanjšanjem odmerka imatiniba.

Kadar so imatinib uporabljali v kombinaciji z visokoodmerno kemoterapevtsko shemo pri bolnikih s Ph⁺ ALL, je prišlo do prehodne toksičnosti za jetra v obliki zvišanja aminotransferaz in hiperbilirubinemije. Baza podatkov do zdaj sporočenih neželenih dogodkov pri otrocih je majhna, vendar se podatki v njej ujemajo z varnostnimi lastnostmi zdravila pri odraslih bolnikih s Ph⁺ ALL. Čeprav je baza podatkov za otroke s Ph⁺ ALL zelo majhna, zaenkrat niso odkrili nobenih novih pomislekov glede varnosti.

Različne neželene reakcije, na primer plevralni izliv, ascites, pljučni edem in hitro naraščanje telesne mase, bodisi s površinskimi edemi bodisi brez njih, imenujemo s skupnim izrazom "retenca tekočine". Te reakcije lahko navadno zdravimo z začasno ukinitvijo imatiniba, z diuretiki in drugimi ustreznimi podpornimi negovalnimi ukrepi. Vendar so nekatere od teh reakcij lahko resne ali smrtno nevarne. Več bolnikov z blastno krizo je namreč umrlo z zapleteno klinično anamnezo plevralnega izliva, kongestivnega popuščanja srca in ledvične odpovedi. V pediatričnih kliničnih preskušanjih ni bilo posebnih ugotovitev o varnosti.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki, o katerih so poročali več kot enkrat, so navedeni spodaj po organskih sistemih in po pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po pogostnosti, najpogostejši najprej.

V preglednici 1 so navedeni neželeni učinki in njihove pogostnosti.

Preglednica 1 Preglednica neželenih učinkov

Infekcijske in parazitske bolezni	
občasni	herpes zoster, herpes simpleks, nazofaringitis, pljučnica ¹ , sinuzitis, flegmona, okužba zgornjih dihal, gripa, okužba sečil, gastroenteritis, sepsa
redki	glivične okužbe

<i>pogostnost neznana</i>	reaktivacija hepatitisa B*
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	
<i>redki</i>	sindrom tumorske lize
<i>pogostnost neznana</i>	krvavitev iz tumorja/nekroza tumorja*
Bolezni imunskega sistema	
<i>pogostnost neznana</i>	anafilaktični šok*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
<i>zelo pogosti</i>	nevtropenija, trombocitopenija, anemija
<i>pogosti</i>	pancitopenija, febrilna nevtropenija
<i>občasni</i>	trombocitemija, limfopenija, depresija kostnega mozga, eozinofilija, limfadenopatija
<i>redki</i>	hemolitična anemija, trombotična mikroangiopatija
Presnovne in prehranske motnje	
<i>pogosti</i>	anoreksija
<i>občasni</i>	hipokaliemija, povečan apetit, hipofosfatemija, zmanjšan apetit, dehidracija, protin, hiperurikemija, hiperkalcemija, hiperglikemija, hiponatriemija
<i>redki</i>	hiperkaliemija, hipomagneziemija
Psihiatrične motnje	
<i>pogosti</i>	nespečnost
<i>občasni</i>	depresija, zmanjšan libido, anksioznost
<i>redki</i>	zmedenost
Bolezni živčevja	
<i>zelo pogosti</i>	glavobol ²
<i>pogosti</i>	omotica, parestezije, motnje okušanja, hipestezije
<i>občasni</i>	migrena, somnolenca, sinkopa, periferna nevropatija, motnje spomina, išias, sindrom nemirnih nog, tremor, možganska krvavitev
<i>redki</i>	zvišan intrakranialni tlak, konvulzije, optični nevritis
<i>pogostnost neznana</i>	možganski edem*
Očesne bolezni	
<i>pogosti</i>	edem vek, povečano solzenje, veznična krvavitev, vnetje veznice, suhe oči, zamegljen vid
<i>občasni</i>	draženje očesa, bolečine v očesu, orbitalni edem, krvavitev v beločnico, krvavitev v mrežnico, vnetje veke, makularni edem
<i>redki</i>	katarakta, glavkom, edem papile vidnega živca
<i>pogostnost neznana</i>	krvavitev v steklovino*
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
<i>občasni</i>	vrtočlavica, zvonjenje v ušesih, izguba sluha
Srčne bolezni	
<i>občasni</i>	palpitacije, tahikardija, kongestivno popuščanje srca ³ , pljučni edem
<i>redki</i>	aritmija, atrijska fibrilacija, zastoj srca, miokardni infarkt, angina pectoris, perikardialni izliv
<i>pogostnost neznana</i>	perikarditis*, tamponada srca*
Žilne bolezni⁴	
<i>pogosti</i>	navali rdečice, krvavitev
<i>občasni</i>	hipertenzija, hematoma, subduralni hematoma, hladni distalni deli udov, hipotenzija, Raynaudov fenomen
<i>pogostnost neznana</i>	tromboza/embolija*
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	
<i>pogosti</i>	dispneja, krvavitev iz nosu, kašelj
<i>občasni</i>	plevralni izliv ⁵ , bolečine v žrelu in grlu, vnetje žrela
<i>redki</i>	plevritična bolečina, pljučna fibroza, pljučna hipertenzija, pljučna krvavitev
<i>pogostnost neznana</i>	akutna respiratorna odpoved ¹¹ *, intersticijska pljučna bolezen*
Bolezni prebavil	
<i>zelo pogosti</i>	navzea, driska, bruhanje, dispepsija, bolečine v trebuhu ⁶

<i>pogosti</i>	flatulenca, napihnjen trebuh, gastroezofagealni refluks, obstipacija, suha usta, gastritis
<i>občasni</i>	stomatitis, razjede ustne sluznice, krvavitve iz prebavil ⁷ , spahovanje, melena, ezofagitis, ascites, želodčna razjeda, hematemeza, vnetje ustnice, disfagija, pankreatitis
<i>redki</i>	kolitis, ileus, vnetna bolezen črevesa
<i>pogostnost neznana</i>	ileus/zapora črevesja*, gastrointestinalna perforacija*, divertikulitis*, žilne ektazije antruma želodca (GAVE)*
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	
<i>pogosti</i>	zvišani jetrni encimi
<i>občasni</i>	hiperbilirubinemija, hepatitis, ikterus
<i>redki</i>	odpoved jeter ⁸ , nekroza jeter
Bolezni kože in podkožja	
<i>zelo pogosti</i>	periorbitalni edemi, dermatitis/ekcem/izpuščaj
<i>pogosti</i>	pruritus, edem obraza, suha koža, eritem, alopecija, nočno potenje, fotosenzitivna reakcija
<i>občasni</i>	gnojen izpuščaj, kontuzije, povečano potenje, urtikarija, ekhimoza, nagnjenost k podplutbam, hipotrihoza, hipopigmentacija kože, eksfoliativni dermatitis, lomljenje nohtov, folikulitis, petehije, psoriza, purpura, hiperpigmentacija kože, bulozne erupcije, panikulitis ¹²
<i>redki</i>	akutna febrilna nevtrofilna dermatitoza (Sweetov sindrom), sprememba barve nohtov, angionevrotični edem, mehurčkast izpuščaj, multiformni eritem, levkocitoklastični vaskulitis, Stevens-Johnsonov sindrom, akutna generalizirana eksantemska pustuloza (AGEP), pemfigus*
<i>pogostnost neznana</i>	sindrom palmoplantarne eritrodisestezije*, lihenoidna keratoza*, lichen planus*, toksična epidermalna nekroliza*, izpuščaj zaradi zdravila z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i>)*, psevdoporfirija*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
<i>zelo pogosti</i>	mišični spazmi in krči, mišično-skeletne bolečine, vključno z mialgijo ⁹ , artralgijsko in bolečinami v kosteh ¹⁰
<i>pogosti</i>	otekanje sklepov
<i>občasni</i>	okorelost sklepov in mišic, osteonekroza*
<i>redki</i>	oslabelost mišic, artritis, rabdomioliza/miopatija
<i>pogostnost neznana</i>	zaostajanje v rasti pri otrocih*
Bolezni sečil	
<i>občasni</i>	bolečina v ledvicah, hematurija, akutna odpoved ledvic, pogostejše odvajanje vode
<i>pogostnost neznana</i>	kronična odpoved ledvic
Motnje reprodukcije in dojk	
<i>občasni</i>	ginekomastija, erektilna disfunkcija, menoragija, neredne menstrualne krvavitve, motnje spolnih funkcij, boleče bradavice, povečanje dojk, edem skrotuma
<i>redki</i>	krvavitve v rumeno telesce/krvavitve v ovarijsko cisto
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
<i>zelo pogosti</i>	zastajanje tekočine in edemi, utrujenost
<i>pogosti</i>	oslabelost, zvišana telesna temperatura, anasarka, mraženje, okorelost
<i>občasni</i>	bolečine v prsnem košu, slabo počutje
Preiskave	
<i>zelo pogosti</i>	zvečanje telesne mase
<i>pogosti</i>	zmanjšanje telesne mase
<i>občasni</i>	zvišana vrednost kreatinina v krvi, zvišana vrednost kreatin-kinaze v krvi, zvišana vrednost laktat-dehidrogenaze v krvi, zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi

<i>redki</i>	<i>zvišana vrednost amilaze v krvi</i>
*	O teh vrstah neželenih učinkov so poročali večinoma v okviru izkušenj v obdobju trženja zdravila z zdravilom Imatinib. To vključuje tako spontano sporočene primere kot tudi resne neželene učinke iz študij v teku, iz programov razširjene uporabe, študij klinične farmakologije in raziskovalnih študij neodobrenih indikacij. Ker so o teh neželenih učinkih poročali pri bolnikih iz populacij nedoločljive velikosti, ni vedno mogoče zanesljivo določiti pogostnosti teh neželenih učinkov oziroma ugotoviti njihove vzročne povezave z izpostavljenostjo imatinibu.
1	O pljučnici so najpogosteje poročali pri bolnikih s transformacijo KML in pri bolnikih z GIST.
2	Glavobol je bil najpogostejši pri bolnikih z GIST.
3	Dogodke v zvezi s srcem, vključno s kongestivnim srčnim popuščanjem, so na podlagi enote bolnik-leto pogosteje opazili pri bolnikih s transformacijo KML kot pri bolnikih s kroničnim potekom KML.
4	Navali rdečice so bili najpogostejši pri bolnikih z GIST, krvavitve (hematomi in krvavitve) pa so bile najpogostejše pri bolnikih z GIST in s transformacijo KML (KML-AP in KML-BC).
5	O plevralnem izlivu so pogosteje poročali pri bolnikih z GIST in bolnikih s transformacijo KML (kronična mieloična levkemija v pospešeni fazi: KML-AP in kronična mieloična levkemija v blastni krizi: KML-BC) kot pri bolnikih s kroničnim potekom KML.
6+7	Bolečine v trebuhu in krvavitev iz prebavil so najpogosteje opazili pri bolnikih z GIST.
8	Poročali so o nekaj primerih odpovedi jeter in nekroze jeter s smrtnim izidom.
9	V obdobju trženja zdravila so opazili mišično-skeletne bolečine med zdravljenjem z imatinibom ali po prekinitvi zdravljenja.
10	Mišično-skeletne bolečine in z njimi povezane dogodke so pogosteje opazili pri bolnikih s KML kot pri bolnikih z GIST.
11	Poročali so o primerih s smrtnim izidom pri bolnikih z napredovalo boleznijo, s hudimi okužbami, hudo nevtropenijo in z drugimi resnimi spremljajočimi stanji.
12	Vključno z nodoznim eritemom.

Nenormalnosti pri laboratorijskih preiskavah

Hematologija

Pri KML so v vseh študijah redno ugotavljali citopenije, posebno nevtropenijo in trombocitopenijo. Podatki kažejo, da so lahko citopenije pogostejše pri velikih odmerkih ≥ 750 mg (študija prve faze), vendar pa je pojavljanje citopenij tudi nedvomno odvisno od stadija bolezni. Nevtropenija 3. ali 4. stopnje ($ANC < 1,0 \times 10^9/l$) in trombocitopenija (koncentracija trombocitov $< 50 \times 10^9/l$) sta bili štirikrat do šestkrat pogostejši v blastni krizi in pospešeni fazi (nevtropenija 59–64 % in trombocitopenija 44–63 %) kot pri na novo diagnosticiranih bolnikih v kronični fazi KML (nevtropenija 16,7 % in trombocitopenija 8,9 %). V na novo diagnosticirani kronični fazi KML sta bili odkriti nevtropenija 4. stopnje ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) in trombocitopenija 4. stopnje ($< 10 \times 10^9/l$) pri 3,6 % oziroma < 1 % bolnikov. Povprečno trajanje nevtropeničnih oziroma trombocitopeničnih epizod je bilo navadno 2–3 tedne oziroma 3–4 tedne. Ti dogodki se lahko odpravljajo bodisi z zmanjšanjem odmerka bodisi z začasno prekinitvijo zdravljenja z imatinibom, v redkih primerih pa so lahko razlog za trajno prekinitve zdravljenja. Pri pediatričnih bolnikih s KML so izmed toksičnih učinkov najpogosteje opazili citopenije 3. ali 4. stopnje, ki vključuje nevtropenijo, trombocitopenijo in anemijo. Te se običajno pojavijo v prvih nekaj mesecih zdravljenja.

V študiji pri bolnikih z neresektabilnimi in/ali metastatskimi GIST so poročali o anemiji 3. in 4. stopnje pri 5,4 % oziroma 0,7 % bolnikov. Anemija je bila lahko vsaj pri nekaterih od teh bolnikov povezana z gastrointestinalnimi ali intratumorskimi krvavitvami. Nevtropenijo 3. in 4. stopnje so odkrili pri 7,5 % oziroma 2,7 % bolnikov, trombocitopenijo 3. stopnje pa pri 0,7 % bolnikov. Pri nobenem bolniku se ni razvila trombocitopenija 4. stopnje. Do zmanjšanja koncentracij belih krvničk (WBC) in nevtrofilcev je prišlo predvsem v prvih šestih tednih zdravljenja, zatem pa so vrednosti ostale relativno stabilne.

Biokemija

Pri bolnikih s KML so opazili močno zvišanje aminotransferaz (< 5 %) ali bilirubina (< 1 %). Navadno so to urejali z zmanjšanjem odmerka ali s prekinitvijo zdravljenja (povprečno trajanje teh epizod je

bilo približno en teden). Zaradi jetrnih laboratorijskih nenormalnosti so zdravljenje trajno prekinili pri manj kot 1 % bolnikov s KML. Pri bolnikih z GIST (študija B2222) so ugotovili 6,8 % zvišanj ALT (alanin-aminotransferaza) stopnje 3 ali 4 in 4,8 % zvišanj AST (aspartat-aminotransferaza) stopnje 3 ali 4. Zvišanje bilirubina je bilo pod 3 %.

Nekaj je bilo primerov citolitičnega in holestatičnega hepatitisa in odpovedi jeter, nekateri primeri so se končali s smrtjo, vključno z enim bolnikom, ki je jemal velike odmerke paracetamola.

Opis izbranih neželenih učinkov

Reaktivacija hepatitisa B

V zvezi z zaviralci BCR-ABL tirozin-kinaze so poročali o reaktivaciji hepatitisa B. V nekaterih primerih je prišlo do akutne odpovedi jeter ali fulminantnega hepatitisa in posledično do presaditve jeter ali smrtnega izida (glejte poglavje 4.4).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila **na nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj z odmerki, večjimi od terapevtskih, ni veliko. V literaturi in spontano so poročali o posameznih primerih prevelikega odmerjanja imatiniba. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika opazovati in mu nuditi ustrezno podporno zdravljenje. V navedenih primerih je bil izid prevelikega odmerjanja večinoma opisan kot "izboljšanje stanja" ali "okrevanje". Pri različnih obsegih odmerkov so poročali o naslednjih dogodkih:

Odrasla populacija

Odmerki od 1 200 do 1 600 mg (trajanje zdravljenja od 1 do 10 dni): navzea, bruhanje, driska, izpuščaj, eritem, edemi, otekanje, utrujenost, mišični spazmi, trombocitopenija, pancitopenija, bolečine v trebuhu, glavobol, zmanjšan tek.

Odmerki od 1 800 do 3 200 mg (tudi do 3 200 mg na dan 6 dni): oslabelost, mialgija, zvišana kreatin-kinaza, zvišan bilirubin, bolečine v prebavilih.

Odmerek 6 400 mg (enkratni odmerek): V literaturi je opisan en primer pri enem bolniku, pri katerem je prišlo do navzee, bruhanja, bolečin v trebuhu, zvišane telesne temperature, otekanja v obraz, znižane koncentracije nevtrofilcev in zvišanja aminotransferaz.

Odmerki od 8 do 10 g (enkratni odmerki): Opisovali so bruhanje in bolečine v prebavilih.

Pediatrična populacija

Pri enem 3 leta starem dečku, ki je bil izpostavljen enkratnemu odmerku 400 mg, je prišlo do bruhanja, driske in anoreksije, pri drugem 3 leta starem dečku, ki je bil izpostavljen enkratnemu odmerku 980 mg, pa je prišlo do znižane koncentracije levkocitov in driske.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika opazovati in mu nuditi ustrezno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci BCR-ABL tirozin kinaze, oznaka ATC: L01EA01

Mehanizem delovanja

Imatinib je majhna molekula in je zaviralec protein-tirozin-kinaze, ki močno zavira aktivnost Bcr-Abl

tirozin-kinaze, pa tudi nekaj receptorskih tirozin-kinaz: pri receptorju Kit, ki je receptor za dejavnik matičnih celic (stem cell factor, SCF), ki ga kodira protoonkogen c-Kit, pri receptorjih za diskoidinsko domeno (DDR1 in DDR2), pri receptorju za kolonije stimulirajoči faktor (CSF-1R) in pri receptorjih za rastni faktor iz trombocitov alfa in beta (platelet-derived growth factor PDGFR-alfa in PDGFR-beta). Imatinib lahko zavira tudi celične dogodke, ki jih omogoča aktivacija navedenih receptorskih kinaz.

Farmakodinamični učinki

Imatinib je zaviralec protein-tirozin-kinaze, ki močno zavira Bcr-Abl tirozin-kinazo na *in vitro*, celični in *in vivo* ravni. Spojina selektivno zavira proliferacijo in inducira apoptozo pri Bcr-Abl pozitivnih celičnih linijah, pa tudi pri svežih limfatičnih celicah bolnikov s KML, s prisotnim kromosomom Philadelphia, in z akutno limfoblastno levkemijo (ALL).

In vivo spojina kaže protitumorsko aktivnost, če se uporablja kot edino sredstvo, v živalskih modelih z Bcr-Abl pozitivnimi tumorskimi celicami.

Imatinib je tudi zaviralec receptorskih tirozin-kinaz za rastni faktor iz trombocitov (PDGF-platelet-derived growth factor), PDGF-R in dejavnik matičnih celic (SCF - stem cell factor), c-Kit, in zavira celične dogodke, ki jih posredujejo PDGF in SCF. *In vitro* imatinib zavira proliferacijo in inducira apoptozo v gastrointestinalnih stromalnih tumorskih (GIST) celicah, ki izražajo aktivirajočo mutacijo *kit*. Konstitutivna aktivacija receptorja za rastni faktor iz trombocitov ali Abl protein-tirozin-kinaze kot posledica združitve različnih sodelujočih proteinov, ali konstitutivna tvorba PDGF sta vpleteni v patogenezo MDS/MPD, HES/CEL in DFSP. Imatinib zavira signaliziranje in proliferacijo celic, ki ju povzroča napačno uravnano delovanje PDGFR in Abl kinaze.

Klinične študije pri kronični mieloični levkemiji

Učinkovitost imatiniba temelji na stopnji celotnega hematološkega in citogenetičnega odziva ter preživetju brez napredovanja bolezni. Razen za na novo diagnosticirano KML v kronični fazi ni kontroliranih kliničnih preskušanj, ki bi dokazovala klinično koristnost, na primer izboljšanje bolezenskih simptomov ali povečano preživetje.

Opravili so tri velike mednarodne odprte nekontrolirane študije druge faze pri bolnikih s KML, s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+), v napreduvali, blastni ali pospešeni fazi bolezni, z drugimi Ph+ levkemijami ali s KML v kronični fazi, a po predhodnem neuspešnem zdravljenju z interferonom alfa (IFN). Eno veliko odprto, multicentrično, mednarodno randomizirano študijo tretje faze so opravili pri bolnikih z na novo diagnosticirano Ph+ KML. Poleg tega so zdravili otroke v dveh študijah prve faze in eni študiji druge faze.

V vseh kliničnih študijah je bilo 38–40 % bolnikov starih ≥ 60 let, 10–12 % bolnikov pa je bilo starih ≥ 70 let.

Kronična faza, na novo diagnosticirana

V tej študiji tretje faze z odraslimi bolniki so primerjali zdravljenje z zdravilom Imatinib Accord kot edinim zdravilom na eni strani in s kombinacijo interferona alfa (IFN) s citarabinom (Ara-C) na drugi strani. Bolnikom, pri katerih se je pokazala odsotnost odziva (odsotnost popolnega hematološkega odziva (CHR - *complete haematological response*) pri 6 mesecih, povečanje WBC, odsotnost pomembnega citogenetičnega odziva (MCyR - *major cytogenetic response*) pri 24 mesecih), izguba odziva (izguba CHR ali MCyR) ali težko neprenašanje zdravljenja, je bilo dovoljeno preiti na krak alternativnega zdravljenja. Na kraku z zdravilom Imatinib Accord so bili bolniki zdravljeni s 400 mg na dan. Na kraku z IFN so bili bolniki zdravljeni 10 dni na mesec s tarčnim odmerkom IFN 5 MIU/m²/dan subkutano v kombinaciji s subkutanim Ara-C 20 mg/m²/dan.

Randomiziranih je bilo skupno 1.106 bolnikov, 553 na vsak krak. Izhodiščne značilnosti so bile med obema krakoma dobro uravnovešene. Povprečna starost je bila 51 let (razpon 18–70 let), 21,9 % bolnikov je bilo starih ≥ 60 let. Moških je bilo 59 %, žensk pa 41 %; 89,9 % je bilo belcev, 4,7 % pa črncev. Sedem let po vključitvi zadnjega bolnika je bilo mediano trajanje zdravljenja z zdravili prvega izbora v kraku z zdravilom Imatinib Accord 82 mesecev, v kraku z IFN pa 8 mesecev. Mediano trajanje zdravljenja z zdravilom Imatinib Accord kot zdravilom drugega izbora je bilo 64 mesecev.

Povprečni odmerek v skupini vseh bolnikov, ki so prejeli zdravilo Imatinib Accord kot zdravilo prvega izbora, je bil 406 ± 76 mg na dan. V študiji je bil primarni cilj opazovanja glede učinkovitosti preživetje brez napredovanja bolezni. Napredovanje je bilo definirano kot katerikoli od sledečih dogodkov: napredovanje v pospešeno fazo ali blastno krizo, smrt, izguba popolnega hematološkega odziva ali pomembnega citogenetičnega odziva, oziroma pri bolnikih, ki niso dosegli popolnega hematološkega odziva, rast WBC kljub ustreznemu zdravljenju. Pomemben citogenetični odziv, hematološki odziv, molekularni odziv (ovrednotenje minimalne rezidualne bolezni), čas do pospešene faze ali blastne krize in preživetje so poglaviti sekundarni cilji opazovanja. Podatke o odzivnosti kaže preglednica 2.

Preglednica 2 Odziv v študiji na novo diagnosticirane KML (podatki pri 84 mesecih)

	Imatinib	IFN+Ara-C
(Najboljše odzivnosti)	n=553	n=553
Hematološki odziv		
bolniki s popolnim hematološkim odzivom, število (%)	534 (96,6 %)*	313 (56,6 %)*
[95 % interval zaupanja]	[94,7 %, 97,9 %]	[52,4 %, 60,8 %]
Citogenetični odziv		
bolniki s pomembnim odzivom, število (%)	490 (88,6 %)*	129 (23,3 %)*
[95 % interval zaupanja]	[85,7 %, 91,1 %]	[19,9 %, 27,1 %]
bolniki s popolnim citogenetičnim odzivom, število (%)	456 (82,5 %)*	64 (11,6 %)*
bolniki z delnim citogenetičnim odzivom, število (%)	34 (6,1 %)	65 (11,8 %)
Molekularni odziv**		
pomemben odziv pri 12 mesecih (%)	153/305=50,2 %	8/83=9,6 %
pomemben odziv pri 24 mesecih (%)	73/104=70,2 %	3/12=25 %
pomemben odziv pri 84 mesecih (%)	102/116=87,9 %	3/4=75 %

* $p < 0,001$, Fischerjev eksaktni test

** odstotek bolnikov z molekularnim odzivom na osnovi dostopnih razpoložljivih vzorcev

Kriteriji hematološkega odziva (vsi odzivi morajo biti potrjeni po ≥ 4 tednih):

WBC $< 10 \times 10^9/l$, trombociti $< 450 \times 10^9/l$, mielociti+metamielociti < 5 % v krvi, brez blastov in promielocitov v krvi, bazofilci < 20 %, brez ekstramedularne prizadetosti

Kriteriji citogenetičnega odziva: popolni (0 % Ph+ metafaz), delni (1–35 %), manjši (36–65 %) ali minimalni (66–95 %). Pomemben odziv (0–35 %) združuje popolni in delni odziv.

Kriteriji pomembnega molekularnega odziva: zmanjšanje količine Bcr-Abl transkriptov v periferni krvi za ≥ 3 logaritme (merjeno s kvantitativno PCR določitvijo reverzne transkriptaze v realnem času) glede na standardizirane izhodiščne vrednosti.

Stopnje popolnega hematološkega odziva, pomembnega citogenetičnega odziva in popolnega citogenetičnega odziva pri zdravljenju z zdravilom prvega izbora so ocenili po Kaplan-Meierjevi metodi, za katero so izide ne-odzivnosti določili na datum zadnjega pregleda. Na ta način pridobljene ocene kumulativnih stopenj odziva za zdravljenje z zdravilom Imatinib Accord kot zdravilom prvega izbora so med 12. in 84. mesecem zdravljenja pokazale izboljšanje in sicer: popolni hematološki odziv s 96,4 % na 98,4 % in popolni citogenetični odziv z 69,5 % na 87,2 %.

Po 7 letih spremljanja je bilo v kraku z zdravilom Imatinib Accord 93 (16,8 %) dogodkov, ki pomenijo napredovanje bolezni: 37 (6,7 %) jih je vključevalo napredovanje v pospešeno fazo/blastno krizo, 31 (5,6 %) izgubo pomembnega citogenetičnega odziva, 15 (2,7 %) izgubo popolnega hematološkega

odziva ali zvišanje WBC, 10 (1,8 %) pa je bilo smrti brez povezave s KML. Za razliko od tega je bilo v kraku z IFN+Ara-C 165 (29,8 %) dogodkov, od tega se jih je 130 zgodilo v času zdravljenja z IFN+Ara-C kot zdravilom prvega izbora.

Ocenjeni odstotek bolnikov, ki niso napredovali v pospešeno fazo ali blastno krizo pri 84 mesecih, je bil bistveno večji na kraku z zdravilom Imatinib Accord v primerjavi s krakom z IFN (92,5 % proti 85,1 %, $p < 0,001$). Letna stopnja napredovanja v pospešeno fazo ali blastno krizo je upadala s trajanjem zdravljenja in je bila v četrtem in petem letu manj kot 1 % letno. Ocenjeni delež preživelih brez napredovanja bolezni pri 84 mesecih je bil 81,2 % na kraku z zdravilo Imatinib Accord in 60,6 % na kontrolnem kraku ($p < 0,001$). Tudi letne stopnje kakršnegakoli napredovanja bolezni za zdravilo Imatinib Accord so se sčasoma zmanjševale.

Skupno je umrlo 71 (12,8 %) bolnikov iz skupine z zdravilom Imatinib Accord in 85 (15,4 %) iz skupine z IFN+Ara-C. Po 84 mesecih je ocenjeno celotno preživetje v skupini randomizirani na zdravilo Imatinib Accord 86,4 % (83, 90) v primerjavi z 83,3 % (80, 87) v skupini randomizirani na IFN+Ara-C ($p=0,073$, test log-rank). Na ta opazovani dogodek, ki se veže na čas do dogodka, je močno vplival velik delež bolnikov, ki so z zdravljenja z IFN+Ara-C prešli na zdravilo Imatinib Accord. Vpliv zdravljenja z zdravilom Imatinib Accord na preživetje v kronični fazi pri novo diagnosticirani KML so nadalje preiskovali z retrospektivno analizo zgoraj opisanih podatkov o zdravilu Imatinib Accord skupaj s prvotnimi podatki druge študije faze III, v kateri so uporabljali IFN+Ara-C s povsem enakim režimom zdravljenja ($n=325$). V tej retrospektivni analizi se je z vidika celotnega preživetja zdravilo Imatinib Accord izkazalo za boljše od IFN+Ara-C ($p < 0,001$): v 42 mesecih je umrlo 47 (8,5 %) bolnikov z zdravilom Imatinib Accord in 63 (19,4 %) bolnikov z IFN+Ara-C.

Stopnja citogenetičnega in molekularnega odziva ima nedvomen učinek na dolgoročni izid pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Imatinib Accord. Za razliko od bolnikov s popolnim oziroma delnim citogenetičnim odzivom pri 12 mesecih, od katerih pri 96 % (za popolni odziv) oziroma 93 % (za delni odziv) ni prišlo do napredovanja bolezni v pospešeno fazo/blastno krizo po 84 mesecih, pa od bolnikov, ki so bili pri 12 mesecih brez pomembnega citogenetičnega odziva, le pri 81 % ni prišlo do napredovanja bolezni v napredovalo fazo KML po 84 mesecih ($p < 0,001$ skupno, $p=0,25$ med popolnim in delnim citogenetičnim odzivom). Pri bolnikih z zmanjšanjem števila transkriptov Bcr-Abl za vsaj 3 logaritme pri 12 mesecih je bila verjetnost, da bolezen ne napreduje v pospešeno fazo/blastno krizo, po 84 mesecih 99 %. Izsledki so bili podobni, če so odziv in število transkriptov ocenjevali pri 18 mesecih.

V tej študiji so bila dovoljena zvečanja odmerka s 400 mg na dan na 600 mg na dan, nato s 600 mg na dan na 800 mg na dan. Po 42 mesecih spremljanja je bila potrjena izguba (v 4 tednih) citogenetičnega odziva pri 11 bolnikih. Od teh 11 bolnikov so 4 bolnikom zvečali odmerek na 800 mg na dan, od njih sta 2 spet dobila citogenetični odziv (1 delnega in 1 popolnega, le-ta je dosegel tudi molekularni odziv), medtem ko je od 7 bolnikov, pri katerih odmerka niso zvečali, le eden spet dobil popolni citogenetični odziv. Odstotni delež nekaterih neželenih reakcij je bil večji pri tistih 40 bolnikih, pri katerih je bil odmerek zvečan na 800 mg na dan, kot pri populaciji bolnikov pred zvečanjem odmerka ($n=551$). Med pogostejšimi neželenimi reakcijami so bili gastrointestinalne krvavitve, konjunktivitis in zvišanje aminotransferaz ali bilirubina. Pri drugih neželenih reakcijah so poročali o manjši ali enaki pogostosti.

Kronična faza, neuspeh z interferonom

532 odraslih bolnikov so zdravili z začetnim odmerkom 400 mg. Bolniki so bili razdeljeni v tri glavne kategorije: hematološki neuspeh (29 %), citogenetični neuspeh (35 %) ali neprenašanje interferona (36 %). Povprečno trajanje predhodnega zdravljenja z IFN z odmerki $\geq 25 \times 10^6$ i.e./teden je bilo 14 mesecev, bolniki pa so bili vsi v pozni kronični fazi s povprečnim časom 32 mesecev od postavitve diagnoze. Primarna učinkovitostna spremenljivka študije je bila stopnja pomembnega citogenetičnega odziva (popolni plus delni odziv, 0 do 35 % Ph+ metafaz v kostnem mozgu).

V tej študiji je 65 % bolnikov doseglo pomemben citogenetični odziv, ki je bil popoln pri 53 % (potrjen pri 43 %) bolnikov (preglednica 3). Popoln hematološki odziv je bil dosežen pri 95 % bolnikov.

Pospešena faza

Vključili so 235 odraslih bolnikov s pospešeno fazo bolezni. Prvih 77 bolnikov je začelo zdravljenje z odmerkom 400 mg, pozneje je bil protokol dopolnjen, da je omogočil večje odmerjanje in je preostalih 158 bolnikov začelo s 600 mg.

Primarna učinkovitostna spremenljivka je bila stopnja hematološkega odziva, opisanega kot popolni hematološki odziv, kot odsotnost vseh znakov levkemije (tj., izginotje blastov iz kostnega mozga in krvi, a brez popolnega okrevanja periferne krvi kot pri popolnem odzivu), ali kot vrnitev v kronično fazo KML. Potrjeni hematološki odziv je bil dosežen pri 71,5 % bolnikov (preglednica 3). Pri tem je pomembno, da je 27,7 % bolnikov doseglo tudi pomemben citogenetični odziv, ki je bil pri 20,4 % bolnikov popoln (potrjen pri 16 %). Za bolnike, zdravljen s 600 mg, je trenutna ocena medianega preživetja brez napredovanja bolezni in preživetja nasploh 22,9 oziroma 42,5 meseca.

Mieloidna blastna kriza

Vključili so 260 bolnikov z mieloidno blastno krizo. 95 bolnikov (37 %) je imelo predhodno kemoterapijo za zdravljenje bodisi pospešene faze bodisi blastne krize (»predhodno zdravljeni bolniki«), medtem ko 165 bolnikov (63 %) ni bilo predhodno zdravljenih (»nezdravljeni bolniki«). Prvih 37 bolnikov je začelo zdravljenje s 400 mg, protokol je bil pozneje dopolnjen, tako da je omogočal večje odmerjanje, tako da je preostalih 223 bolnikov začelo zdravljenje s 600 mg.

Primarna učinkovitostna spremenljivka je bila stopnja hematološkega odziva, opisanega bodisi kot popolni hematološki odziv, kot odsotnost dokazov levkemije ali kot vrnitev v kronično fazo KML, pri čemer so uporabljali enaka merila kot pri študiji v pospešeni fazi. V tej študiji je 31 % bolnikov doseglo hematološki odziv (36 % pri predhodno nezdravljenih bolnikih in 22 % pri predhodno zdravljenih bolnikih). Stopnja odziva je bila tudi večja pri bolnikih, zdravljenih s 600 mg (33 %), kot pri bolnikih, zdravljenih s 400 mg (16 %, $p=0,0220$). Tekoča ocena povprečnega preživetja predhodno nezdravljenih in zdravljenih bolnikov je bila 7,7 in 4,7 meseca.

Limfoidna blastna kriza

Omejeno število bolnikov so vključili v študije prve faze ($n=10$). Stopnja hematološkega odziva je bila 70 %, njegovo trajanje pa 2–3 mesece.

Preglednica 3 Odziv pri odraslih bolnikih s KML v kliničnih študijah

Študija 0110 podatki pri 37 mesecih kronična faza, neuspeh IFN (n=532)	Študija 0109 podatki pri 40,5 meseca pospešena faza (n=235)	Študija 0102 podatki pri 38 mesecih mieloidna blastna kriza (n=260)	
	% bolnikov (IZ95 %)		
Hematološki odziv ¹	95 % (92,3–96,3)	71 % (65,3–77,2)	31 % (25,2–36,8)
popolni hematološki odziv (CHR)	95 %	42 %	8 %
nobenih znakov levkemije (NEL)	se smiselno ne uporablja	12 %	5 %
vrnitev v kronično fazo (RTC)	se smiselno ne uporablja	17 %	18 %
Pomemben citogenetični odziv ²	65 % (61,2–69,5)	28 % (22,0–33,9)	15 % (11,2–20,4)
popoln (potrjen ³) [95 %-ni interval zaupanja]	53 % (43 %) [38,6–47,2]	20 % (16 %) [11,3–21,0]	7 % (2 %) [0,6–4,4]

delen 12 % 7 % 8 %

¹ Kriteriji hematološkega odziva (vsi odzivi morajo biti potrjeni po ≥ 4 tednih):

CHR študija 0110 [WBC $< 10 \times 10^9/l$, trombociti $< 450 \times 10^9/l$, mielociti+metamielociti $< 5\%$ v krvi, brez blastov in promielocitov v krvi, bazofilci $< 20\%$, brez prizadetosti zunaj kostnega mozga] in v študijah 0102 in 0109 [ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, trombociti $\geq 100 \times 10^9/l$, brez blastov v krvi, BM blasti $< 5\%$ in brez bolezni zunaj kostnega mozga]

NEL enaki kriteriji kot za CHR, a ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ in trombociti $\geq 20 \times 10^9/l$ (samo 0102 in 0109) RTC $< 15\%$ blastov v BM in PB, $< 30\%$ blastov+promielocitov v BM in PB, $< 20\%$ bazofilcev v PB, brez bolezni zunaj kostnega mozga, razen v vranici in jetrih (samo za 0102 in 0109).

BM = kostni mozeg, PB = periferna kri

² Kriteriji citogenetičnega odziva:

Pomemben odziv združuje tako popolne kot delne odzive: popoln (0 % Ph+ metafaz), delen (1–35 %)

³ Popoln citogenetični odziv, potrjen z drugo citogenetično oceno kostnega mozga, opravljeno vsaj en mesec po prvi študiji kostnega mozga.

Pediatrična populacija

V preskušanje stopnjevanja odmerka prve faze so vključili skupaj 26 pediatričnih bolnikov, starih < 18 let, bodisi s kronično fazo KML (n=11) bodisi s KML v blastni krizi ali Ph+ akutnimi levkemijami (n=15). To je bila skupina že prej močno zdravljenih bolnikov, saj jih je pred začetkom raziskave 46 % prejelo BMT, 73 % pa kemoterapijo z več zdravili. Bolniki so bili zdravljeni z odmerki imatiniba 260 mg/m²/dan (n=5), 340 mg/m²/dan (n=9), 440 mg/m²/dan (n=7) in 570 mg/m²/dan (n=5). Od 9 bolnikov s kronično fazo KML in razpoložljivimi citogenetičnimi podatki so 4 (44 %) in 3 (33 %) bolniki dosegli popolni oziroma delni citogenetični odziv pri 77-odstotni stopnji MCyR.

V odprto, multicentrično preskušanje faze II z eno skupino so vključili skupno 51 pediatričnih bolnikov z na novo diagnosticirano in nezdravljeno KML v kronični fazi. Bolniki so bili zdravljeni z odmerki imatiniba 340 mg/m²/dan brez prekinitev; toksičnih učinkov, zaradi katerih bi zmanjševali odmerjanje, ni bilo. Zdravljenje z imatinibom povzroči hiter odziv pri na novo diagnosticiranih pediatričnih bolnikih s popolnim hematološkim odzivom 78 % po 8 tednih zdravljenja. Ob veliki stopnji popolnega hematološkega odziva je prišlo tudi do popolnega citogenetičnega odziva (CCyR) v 65 %, kar je primerljivo z zabeleženimi rezultati pri odraslih. Poleg tega so zabeležili tudi delni citogenetični odziv (PCyR) pri 16 % bolnikov ob 81 % s pomembnim citogenetičnim odzivom. Večina bolnikov, ki je dosegla popolni citogenetični odziv, ga je dosegla med 3. in 10. mesecem s povprečnim časom do odziva 5,6 meseca glede na Kaplan-Meierjevo oceno.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z imatinibom za vse skupine pediatrične populacije s kronično mieločno levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia (s translokacijo bcr-abl) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Klinične študije pri Ph+ ALL

Novo odkrita Ph+ ALL

V kontrolirani študiji (ADE10) imatiniba v primerjavi z indukcijo s kemoterapijo pri 55 bolnikih z novo odkrito boleznijo, ki so bili stari 55 let ali več, je imatinib kot edino zdravilo povzročil značilno večji delež bolnikov s popolnim hematološkim odzivom kot kemoterapija (96,3 % v primerjavi s 50 %; p=0,0001). Ko so imatinib uporabili kot reševalno zdravljenje pri bolnikih, pri katerih ni bilo odziva ali pa je bil odziv na kemoterapijo slab, je 9 bolnikov od 11 (81,8 %) doseglo popolni hematološki odziv. Ta klinični učinek je bil povezan z večjim zmanjšanjem količine transkriptov bcr-abl pri bolnikih, zdravljenih z imatinibom, kot pri skupini, zdravljeni s kemoterapijo po 2 tednih zdravljenja (p=0,02). Vsi bolniki so prejeli imatinib in konsolidacijsko kemoterapijo po indukciji (glejte preglednico 4). Ravni transkriptov bcr-abl so bile po 8 tednih v obeh krakih enake. Kot je bilo pričakovati glede na načrt študije, ni bilo nobene razlike v trajanju remisij, preživetju brez bolezni ali preživetju nasploh, čeprav so imeli bolniki s popolnim molekularnim odzivom in tisti z minimalno rezidualno boleznijo boljši izid glede trajanja remisije (p=0,01) in preživetja brez bolezni (p=0,02).

Pri populaciji 211 bolnikov z novo odkrito Ph⁺ ALL iz štirih nekontroliranih kliničnih študij (AAU02, ADE04, AJP01 in AUS01) se rezultati ujemajo z zgoraj opisanimi. Imatinib je v kombinaciji z indukcijo s kemoterapijo (glejte preglednico 4) povzročil popolni hematološki odziv pri 93 % (147 od 158 za oceno primernih bolnikov) in pomembni citogenetični odziv pri 90 % (19 od 21 za oceno primernih bolnikov). Delež bolnikov s popolnim molekularnim odzivom je bil 48 % (49 od 102 za oceno primernih bolnikov). V dveh študijah (AJP01 in AUS01) sta preživetje brez bolezni (DSF - disease-free survival) in celokupno preživetje (OS - overall survival) pogosto presegala 1 leto in sta bila daljša kot pri zgodovinskih kontrolah (DFS p<0,001; OS p<0,0001).

Preglednica 4 Kemoterapevtske sheme, uporabljene v kombinaciji z imatinibom

Študija ADE10	
predhodna faza	DEX 10 mg/m ² peroralno, 1.-5. dan; CP 200 mg/m ² i.v., 3., 4., 5. dan; MTX 12 mg intratekalno, 1. dan
indukcija remisije	DEX 10 mg/m ² peroralno, 6.-7., 13.-16. dan; VCR 1 mg i.v., 7. in 14. dan; IDA 8 mg/m ² i.v. (0,5 ur), 7., 8., 14., 15. dan; CP 500 mg/m ² i.v. (1 ura) 1. dan; Ara-C 60 mg/m ² i.v., 22.-25., 29.-32. dan
konsolidacijska terapija I, III, V	MTX 500 mg/m ² i.v. (24 ur), 1., 15. dan; 6-MP 25 mg/m ² peroralno, 1.-20. dan
konsolidacijska terapija II, IV	Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 ura), 1.-5. dan; VM26 60 mg/m ² i.v. (1 ura), 1.-5. dan
Študija AAU02	
indukcijsko zdravljenje (novo odkrita Ph ⁺ ALL)	daunorubicin 30 mg/m ² i.v., 1.-3., 15.-16. dan; VCR skupni odmerek 2 mg i.v., 1., 8., 15., 22. dan; CP 750 mg/m ² i.v., 1., 8. dan; prednizon 60 mg/m ² peroralno, 1.-7., 15.-21. dan; IDA 9 mg/m ² peroralno, 1.-28. dan; MTX 15 mg intratekalno, 1., 8., 15., 22. dan; Ara-C 40 mg intratekalno, 1., 8., 15., 22. dan; metilprednizolon 40 mg intratekalno, 1., 8., 15., 22. dan
konsolidacija (novo odkrita Ph ⁺ ALL)	Ara-C 1.000 mg/m ² /12 ur i.v. (3 ure), 1.-4. dan; mitoksantron 10 mg/m ² i.v. 3.-5. dan; MTX 15 mg intratekalno, 1. dan; metilprednizolon 40 mg intratekalno, 1. dan
Študija ADE04	
predhodna faza	DEX 10 mg/m ² peroralno, 1.-5. dan; CP 200 mg/m ² i.v., 3.-5. dan; MTX 15 mg intratekalno, 1. dan
indukcijsko zdravljenje I	DEX 10 mg/m ² peroralno, 1.-5. dan; VCR 2 mg i.v., 6., 13., 20. dan; daunorubicin 45 mg/m ² i.v., 6.-7., 13.-14. dan
indukcijsko zdravljenje II	CP 1 g/m ² i.v. (1 ura), 26., 46. dan; Ara-C 75 mg/m ² i.v. (1 ura), 28.-31., 35.-38., 42.-45. dan; 6-MP 60 mg/m ² peroralno, 26.-46. dan
konsolidacijsko zdravljenje	DEX 10 mg/m ² peroralno, 1.-5. dan; vindezin 3 mg/m ² i.v., 1. dan;

MTX 1,5 g/m² i.v. (24 ur), 1. dan;
etopozid 250 mg/m² i.v. (1 ura) 4.-5. dan;
Ara-C 2x 2 g/m² i.v. (3 ure, na 12 ur), 5. dan

Študija AJP01	
indukcijsko zdravljenje	CP 1,2 g/m ² i.v. (3 ure), 1. dan; daunorubicin 60 mg/m ² i.v. (1 ura), 1.-3. dan; vinkristin 1,3 mg/m ² i.v., 1., 8., 15., 21. dan; prednizolon 60 mg/m ² /dan peroralno
konsolidacijsko zdravljenje	izmenična kemoterapija: visokoodmerna kemoterapija z MTX 1 g/m ² i.v. (24 ur), 1.dan in Ara-C 2 g/m ² i.v. (na 12 ur), 2.-3. dan, v 4 ciklikih
vzdrževanje	VCR 1,3 g/m ² i.v., 1. dan; prednizolon 60 mg/m ² peroralno, 1.-5. dan
Študija AUS01	
indukcijsko-konsolidacijsko zdravljenje	hyper-CVAD shema: CP 300 mg/m ² i.v. (3 ure, na 12 ur), 1.-3. dan; vinkristin 2 mg i.v., 4., 11. dan; doksorubicin 50 mg/m ² i.v. (24 ur), 4. dan; DEX 40 mg/dan 1.-4. in 11.-14. dan, izmenjaje z MTX 1 g/m ² i.v. (24 ur), 1. dan, Ara-C 1 g/m ² i.v. (2 uri, na 12 ur), 2.-3. dan (skupno 8 kur)
vzdrževanje	VCR 2 mg i.v. mesečno v obdobju 13 mesecev; prednizolon 200 mg peroralno, 5 dni na mesec v obdobju 13 mesecev
Vse terapevtske sheme vključujejo aplikacijo kortikosteroidov za zaščito centralnega živčnega sistema.	
Ara-C: citozin arabinozid; CP: ciklofosamid; DEX: deksametazon; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: tenipozid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravensko	

Pediatrična populacija

V odprto, nerandomizirano, multicentrično preizkušanje faze III z oznako I2301 in z zaporednimi kohortami so vključili skupno 93 otrok, mladostnikov in mladih odraslih (starih od 1 do 22 let) s Ph+ ALL in jih zdravili z zdravilom imatinib (340 mg/m²/dan) v kombinaciji z intenzivno kemoterapijo po indukcijskem zdravljenju. Bolnikom v kohortah 1-5 so zdravilo imatinib odmerjali intermitentno, pri čemer je bilo v vsaki nadaljnji kohorti trajanje zdravljenja daljše, začetek zdravljenja z zdravilom imatinib pa zgodnejši, tako da je bila v 1. kohorti intenzivnost zdravljenja z zdravilom imatinib najnižja, v 5. kohorti pa najvišja (najdaljše trajanje zdravljenja glede na število dni neprekinjenega enkrat dnevnega odmerjanja zdravila imatinib pri prvem poteku kemoterapije). Pri bolnikih v 5. kohorti (n=50) je neprekinjena vsakodnevna izpostavljenost zdravilu imatinib zgodaj v poteku zdravljenja v kombinaciji s kemoterapijo povečala delež bolnikov s 4-letnim preživetjem brez dogodkov (EFS - *event-free survival*) v primerjavi z zgodovinskimi kontrolami (n=120), kjer so bolniki prejeli standardno kemoterapijo brez zdravila imatinib (69,6 % v primerjavi z 31,6 %). Ocenjen delež bolnikov s 4-letnim celokupnim preživetjem (OS - *overall survival*) v 5. kohorti je bil 83,6 % v primerjavi s 44,8 % pri zgodovinskih kontrolah. 20 od 50 bolnikom (40 %) v 5. kohorti so presadili krvotvorne matične celice.

Preglednica 5 Kemoterapevtske sheme, uporabljene v kombinaciji z imatinibom v študiji I2301

1. konsolidacijski blok (3 tedne)	VP-16 (100 mg/m ² /dan, i.v.): 1.-5. dan ifosfamid (1,8 g/m ² /dan, i.v.): 1.-5. dan MESNA (360 mg/m ² /odmerek vsake 3 ure, x 8 odmerkov/dan, i.v.): 1.-5. dan G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 6.-15. dan oziroma do ANC > 1 500 po doseženem najnižjem številu i.t. metotreksat (prilagojen na starost): SAMO 1. dan trojno i.t. zdravljenje (prilagojeno na starost): 8. in 15. dan
2. konsolidacijski blok (3 tedne)	metotreksat (5 g/m ² v času 24 ur, i.v.): 1. dan levkovorin (75 mg/m ² 36 ur po začetku, i.v.; 15 mg/m ² i.v. ali peroralno vsakih 6 ur x 6 odmerkov) iii: 2. in 3. dan trojno i.t. zdravljenje (prilagojeno na starost): 1. dan ARA-C (3 g/m ² /odmerek vsakih 12 ur x 4, i.v.): 2. in 3. dan G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 4.-13. dan oziroma do ANC > 1 500 po doseženem najnižjem številu
1. reindukcijski blok (3 tedne)	VCR (1,5 mg/m ² /dan, i.v.): 1., 8. in 15. dan DAUN (45 mg/m ² /dan bolus, i.v.): 1. in 2. dan CPM (250 mg/m ² /odmerek vsakih 12 ur x 4 odmerki, i.v.): 3. in 4. dan PEG-ASP (2 500 i.e./m ² , i.m.): 4. dan G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 5.-14. dan oziroma do ANC > 1 500 po doseženem najnižjem številu trojno i.t. zdravljenje (prilagojeno na starost): 1. in 15. dan DEX (6 mg/m ² /dan, peroralno): 1.-7. dan in 15.-21. dan
1. intenzifikacijski blok (9 tednov)	metotreksat (5 g/m ² v času 24 ur, i.v.): 1. in 15. dan levkovorin (75 mg/m ² 36 ur po začetku, i.v.; 15 mg/m ² i.v. ali peroralno vsakih 6 ur x 6 odmerkov) iii: 2., 3., 16. in 17. dan trojno i.t. zdravljenje (prilagojeno na starost): 1. in 22. dan VP-16 (100 mg/m ² /dan, i.v.): 22.-26. dan CPM (300 mg/m ² /dan, i.v.): 22.-26. dan MESNA (150 mg/m ² /dan, i.v.): 22.-26. dan G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 27.-36. dan oziroma do ANC > 1500 po doseženem najnižjem številu ARA-C (3 g/m ² , vsakih 12 ur, i.v.): 43. in 44. dan L-ASP (6 000 i.e./m ² , i.m.): 44. dan
2. reindukcijski blok (3 tedne)	VCR (1,5 mg/m ² /dan, i.v.): 1., 8. in 15. dan DAUN (45 mg/m ² /dan bolus, i.v.): 1. in 2. dan CPM (250 mg/m ² /odmerek vsakih 12 ur x 4 odmerki, i.v.): 3. in 4. dan PEG-ASP (2500 i.e./m ² , i.m.): 4. dan G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 5.-14. dan oziroma do ANC > 1500 po doseženem najnižjem številu trojno i.t. zdravljenje (prilagojeno na starost): 1. in 15. dan DEX (6 mg/m ² /dan, peroralno): 1.-7. dan in 15.-21. dan
2. intenzifikacijski blok (9 tednov)	metotreksat (5 g/m ² v času 24 ur, i.v.): 1. in 15. dan levkovorin (75 mg/m ² 36 ur po začetku, i.v.; 15 mg/m ² i.v. ali peroralno vsakih 6 ur x 6 odmerkov) iii: 2., 3., 16. in 17. dan trojno i.t. zdravljenje (prilagojeno na starost): 1. in 22. dan VP-16 (100 mg/m ² /dan, i.v.): 22.-26. dan CPM (300 mg/m ² /dan, i.v.): 22.-26. dan MESNA (150 mg/m ² /dan, i.v.): 22.-26. dan G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 27.-36. dan oziroma do ANC > 1500 po doseženem najnižjem številu ARA-C (3 g/m ² , vsakih 12 ur, i.v.): 43. in 44. dan L-ASP (6000 i.e./m ² , i.m.): 44. dan
vzdrževalno zdravljenje (8-tedenski ciklusi) 1.-4. cikel	MTX (5 g/m ² v času 24 ur, i.v.): 1. dan levkovorin (75 mg/m ² 36 ur po začetku, i.v.; 15 mg/m ² i.v. ali peroralno vsakih 6 ur x 6 odmerkov) iii: 2. in 3. dan trojno i.t. zdravljenje (prilagojeno na starost): 1. in 29. dan

	VCR (1,5 mg/m ² /dan, i.v.): 1. in 29. dan DEX (6 mg/m ² /dan, peroralno): 1.-5. dan in 29.-33. dan 6-MP (75 mg/m ² /dan, peroralno): 8.-28. dan metotreksat (20 mg/m ² /teden, peroralno): 8., 15. in 22. dan VP-16 (100 mg/m ² i.v.): 29.-33. dan CPM (300 mg/m ² i.v.): 29.-33. dan MESNA i.v.: 29.-33. dan G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 34.-43. dan
vzdrževalno zdravljenje (8-tedenski ciklusi) 5. cikel	obsevanje glave (samo 5. blok) 12 Gy v 8 frakcijah za vse bolnike, ki imajo ob postavitvi diagnoze CNS1 in CNS2 18 Gy v 10 frakcijah za bolnike, ki imajo ob postavitvi diagnoze CNS3 VCR (1,5 mg/m ² /dan, i.v.): 1. in 29. dan DEX (6 mg/m ² /dan, peroralno): 1.-5. dan in 29.-33. dan 6-MP (75 mg/m ² /dan, peroralno): 11.-56. dan (prekiniti 6-MP na 6.-10. dan obsevanja glave z začetkom štetja na 1. dan 5. ciklusa; ponovno začeti 6-MP na 1. dan po zaključenem obsevanju glave.) metotreksat (20 mg/m ² /teden, peroralno): 8., 15., 22., 29., 36., 43. in 50. dan
vzdrževalno zdravljenje (8-tedenski ciklusi) 6.-12. cikel	VCR (1,5 mg/m ² /dan, i.v.): 1. in 29. dan DEX (6 mg/m ² /dan, peroralno): 1.-5. dan in 29.-33. dan 6-MP (75 mg/m ² /dan, peroralno): 1.-56. dan metotreksat (20 mg/m ² /teden, peroralno): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43. in 50. dan
G-CSF = rastni dejavnik za granulocite (<i>granulocyte colony stimulating factor</i>), VP-16 = etopozid, MTX = metotreksat, i.v. = intravensko, s.c. = subkutano, i.t. = intratekalno, i.m. = intramuskularno, ARA-C = citarabin, CPM = ciklofosfamid, VCR = vinkristin, DEX = deksametazon, DAUN = daunorubicin, 6-MP = 6-merkaptopurin, E.Coli L-ASP = L-asparaginaza, PEG-ASP = PEG asparaginaza, MESNA= natrijev 2-merkaptetan sulfonat, iii= oziroma dokler koncentracija MTX ni < 0,1 µM, Gy= Gray	

Študija AIT07 je bila multicentrična, odprta, randomizirana študija faze II/III, v katero so vključili 128 bolnikov (starih od 1 do manj kot 18 let) in jih zdravili z imatinibom v kombinaciji s kemoterapijo. Kaže, da se podatki o varnosti iz te študije ujemajo z varnostnim profilom imatiniba pri bolnikih s Ph⁺ ALL.

Relaps/neodzivna Ph⁺ ALL

Zdravljenje z imatinibom kot edinim zdravilom pri bolnikih z relapsom/neodzivno Ph⁺ ALL je povzročilo pri 53 od 411 za oceno odziva primernih bolnikov stopnjo hematološkega odziva 30 % (v 9 % popolni hematološki odziv) in stopnjo pomembnega citogenetičnega odziva 23 %. (V pojasnilo: od 411 bolnikov jih je bilo 353 zdravljenih v programu razširjenega dostopa brez zbranih podatkov o primarnem odzivu.) Mediani čas do napredovanja bolezni je bil pri vseh 411 bolnikih z relapsom/neodzivno Ph⁺ ALL v obsegu od 2,6 do 3,1 meseca, mediano preživetje nasploh pa je bilo pri 401 za oceno primernih bolnikov v obsegu od 4,9 do 9 mesecev. Podatki so bili podobni pri ponovni analizi, v katero so vključili le bolnike, stare 55 let ali več.

Klinične študije pri MDS/MPD

Za to indikacijo so izkušnje z imatinibom zelo omejene in temeljijo na hematološki in citogenetični odzivnosti. Kontroliranih preskušanj, ki bi dokazovala klinično koristnost ali podaljšanje preživetja, ni. V enem odprtem multicentričnem kliničnem preskušanju faze II (študija B2225) so preskušali imatinib pri različnih populacijah bolnikov z življenjsko ogrožujočimi boleznimi v povezavi z Abl, Kit ali PDGFR protein tirozin kinazami. Ta študija je vključevala 7 bolnikov z MDS/MPD, ki so bili zdravljeni z odmerkom imatiniba 400 mg na dan. Trije bolniki so dosegli popolni hematološki odziv (CHR), en bolnik pa je dosegel delni hematološki odziv (PHR). V času prvotne analize so trije od štirih bolnikov z dokazano preureditvijo gena za PDGFR dosegli hematološki odziv (2 sta dosegla popolni in 1 delni hematološki odziv). Starost teh bolnikov je bila od 20 do 72 let.

Pri bolnikih z mieloproliferativnimi neoplazmami s preureditvijo PDGFR- β , ki so se zdravili z zdravilom imatiniba, je bila izvedena opazovalna študija (študija L2401) in sicer uvedba registra za dolgoročno zbiranje podatkov o varnosti in učinkovitosti. 23 bolnikov, ki so bili vključeni v register, je prejelo zdravilo imatiniba z mediano dnevnega odmerka 264 mg (v razponu od 100 do 400 mg) in z mediano trajanja zdravljenja 7,2 leti (v razponu od 0,1 do 12,7 leta). Glede na opazovalno naravo registra so bile ocene hematoloških podatkov na voljo za 22, ocene citogenetskih podatkov za 9 in ocene molekularnih podatkov za 17 od 23 vključenih bolnikov. Ob konzervativni oceni, da gre pri bolnikih z manjkajočimi podatki za bolnike brez odgovora na zdravljenje, je bil CHR opažen pri 20/23 (87 %) bolnikov, CCyR pri 9/23 (39,1 %) bolnikov in MR pri 11/23 (47,8 %) bolnikov. Če se delež odziva izračuna pri bolnikih z vsaj eno veljavno oceno je delež odziva 20/22 (90,9 %) za CHR, 9/9 (100 %) za CCyR in 11/17 (64,7 %) za MR.

Poleg tega so v 13 publikacijah poročali o nadaljnjih 24 bolnikih z MDS/MPD. 21 bolnikov je prejelo imatinib v odmerku 400 mg na dan, drugi 3 bolniki pa so prejeli nižje odmerke. Pri enajstih bolnikih so odkrili preureditev gena za PDGFR, 9 izmed njih je doseglo popolni hematološki odziv, 1 pa delni hematološki odziv. Starost teh bolnikov je bila od 2 do 79 let. Nedavno objavljeni dopolnjeni podatki za 6 od teh 11 bolnikov razkrivajo, da so vsi ti bolniki ostali v citogenetični remisiji (po 32 do 38 mesecih). V isti publikaciji poročajo o podatkih z dolgoročnih kontrolnih pregledov za 12 bolnikov z MDS/MPD s preureditvijo gena za PDGFR (5 bolnikov iz študije B2225). Ti bolniki so prejeli imatinib mediano 47 mesecev (od 24 dni do 60 mesecev). 6 od teh bolnikov zdaj spremljajo že več kot 4 leta. 11 bolnikov je doseglo hiter popolni hematološki odziv, pri desetih je prišlo do popolne normalizacije citogenetičnih nepravilnosti in zmanjšanja oziroma izginotja fuzijskih transkriptov, kot so izmerili z verižno reakcijo s polimerazo v realnem času (RT-PCR). Hematološki odzivi so ostali enaki mediano 49 mesecev (od 19 do 60), citogenetični odzivi pa 47 mesecev (od 16 do 59). Celotno preživetje je 65 mesecev od postavitve diagnoze (od 25 do 234 mesecev). Uporaba imatiniba pri bolnikih brez genetske translokacije večinoma ni povzročila izboljšanja.

Pri pediatričnih bolnikih z MDS/MPD niso opravili nobenega kontroliranega preskušanja. V 4 publikacijah so objavljeni podatki petih (5) bolnikov z MDS/MPD s preureditvijo gena za PDGFR. Ti bolniki so bili stari od 3 mesece do 4 leta, imatinib pa so prejeli v odmerku 50 mg na dan oziroma v odmerkih od 92,5 do 340 mg/m² na dan. Pri vseh bolnikih je prišlo do popolnega hematološkega odziva, do citogenetičnega odziva in/ali do kliničnega odziva.

Klinične študije pri HES/CEL

V enem odprtem multicentričnem kliničnem preskušanju faze II (študija B2225) so preskušali imatinib pri različnih populacijah bolnikov z življenjsko ogrožujočimi boleznimi v povezavi z Abl, Kit ali PDGFR protein tirozin kinazami. V tej študiji je 14 bolnikov s HES/CEL prejelo od 100 mg do 1.000 mg imatiniba na dan. Nadaljnjih 162 bolnikov s HES/CEL, o katerih so poročali v 35 objavljenih opisih primerov in skupinah primerov, je prejelo imatinib v odmerkih od 75 mg do 800 mg na dan. Citogenetske nepravilnosti so pregledali pri 117 bolnikih od celotne populacije 176 bolnikov. Pri 61 od teh 117 bolnikov so odkrili FIP1L1-PDGFR α fuzijsko kinazo. FIP1L1-PDGFR α pozitivni so bili še štirje bolniki s HES, ki so jih opisovali v drugih 3 objavljenih poročilih. Vseh 65 bolnikov z dokazano FIP1L1-PDGFR α fuzijsko kinazo je doseglo popolni hematološki odziv in ga ohranilo mesece (od več kot 1 mesec do več kot 44 mesecev, ocenjeno v času poročanja). Kot so nedavno objavili, je 21 od teh 65 bolnikov doseglo tudi popolno molekularno remisijo po mediano 28 mesecih spremljanja (od 13 do 67 mesecev). Ti bolniki so bili stari od 25 do 72 let. Poleg navedenega so raziskovalci v opisih primerov poročali tudi o izboljšanju simptomatike in nepravilnosti delovanja drugih organov. Navajali so izboljšanje na področju srca, živčevja, kože/podkožnega tkiva, dihalnega/torakalnega/mediastinalnega organskega sistema, mišičnoskeletnega/vezivnotkivnega/žilnega organskega sistema in prebavil.

Pri pediatričnih bolnikih s HES/CEL niso opravili nobenega kontroliranega preskušanja. V 3 publikacijah so objavljeni podatki treh (3) bolnikov s HES oziroma CEL s preureditvijo gena za PDGFR. Ti bolniki so bili stari od 2 do 16 let, imatinib pa so prejeli v odmerku 300 mg/m² na dan oziroma v odmerkih od 200 do 400 mg na dan. Pri vseh bolnikih je prišlo do popolnega

hematološkega odziva, do popolnega citogenetičnega odziva in/ali do popolnega molekularnega odziva.

Klinične študije pri neresekabilnih in/ali metastatskih GIST

Eno odprto, randomizirano, nekontrolirano, večnacionalno študijo druge faze so opravili pri bolnikih z neresekabilnimi ali metastatičnimi malignimi gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji (GIST). V to študijo so vključili 147 bolnikov, ki so bili razporejeni po metodi naključne izbire, da so dobivali bodisi po 400 mg bodisi po 600 mg zdravila na dan peroralno v obdobju do 36 mesecev. Ti bolniki so bili stari od 18 do 83 let in so imeli patološko diagnozo Kit-pozitivnega malignega GIST, ki je bil neresekabilen in/ali metastatičen. Imunohistokemijo so rutinsko opravljali s protitelesi Kit (A-4502, kunčji poliklonalni antiserum, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) v skladu z analizo z metodo avidin-biotin-peroksidaznega kompleksa po ponovni pridobitvi antigena.

Primarni dokaz učinkovitosti je temeljil na objektivni odzivnosti. Tumorji so morali biti merljivi vsaj na eni bolezenski lokaciji, karakterizacija odzivnosti pa je temeljila na merilih Southwestern Oncology Group (SWOG). Rezultati so prikazani v preglednici 6.

Preglednica 6 Najboljši tumorski odziv v preskušanju STIB2222 (GIST)

Najboljši odziv	Vsi odmerki (n = 147)
	400 mg (n = 73) 600 mg (n = 74) n (%)
popoln odziv	1 (0,7)
delni odziv	98 (66,7)
stabilna bolezen	23 (15,6)
napredujoča bolezen	18 (12,2)
ni možno oceniti	5 (3,4)
neznano	2 (1,4)

Med obema skupinama z različnima odmerkoma ni bilo razlik v odzivnosti. Pomembno število bolnikov, ki so imeli v času vmesne analize stabilno bolezen, je doseglo pri daljšem zdravljenju delni odziv (mediano obdobje spremljanja je bilo 31 mesecev). Mediani čas do odziva je bil 13 tednov (95-odstotni interval zaupanja 12–23). Mediani čas do neuspeha zdravljenja pri odzivnih bolnikih je bil 122 tednov (95-odstotni interval zaupanja 106–147), medtem ko je bil pri celotni populaciji študije 84 tednov (95-odstotni interval zaupanja 71–109). Mediano celotno preživetje ni bilo doseženo. Kaplan-Meierjeva ocena za preživetje po 36-mesečnem spremljanju je 68 %.

V dveh kliničnih študijah (študija B2222 in študija med skupinami S0033) so pri bolnikih, pri katerih je pri manjših odmerkih 400 mg ali 600 mg na dan, bolezen napredovala, zvečali odmerek imatiniba na 800 mg na dan. Odmerek so zvečali na 800 mg na dan pri vsega skupaj 103 bolnikih; po zvečanju odmerka je 6 bolnikov doseglo delni odziv, 21 pa stabilizacijo svoje bolezni, kar je pomenilo celotno klinično koristnost 26 %. Razpoložljivi varnostni podatki ne kažejo, da bi zvečanje odmerka na 800 mg na dan pri bolnikih, pri katerih je pri manjših odmerkih 400 mg ali 600 mg na dan bolezen napredovala, vplivalo na varnostni profil imatiniba.

Klinične študije z adjuvantnim zdravljenjem GIST

V okviru adjuvantnega zdravljenja so imatinib raziskovali v multicentrični, dvojno slepi, dolgoročni, s placebom kontrolirani študiji faze III (Z9001), ki je vključevala 773 bolnikov. Starost bolnikov je segala od 18 do 91 let. Vključili so bolnike, ki so imeli histološko diagnozo primarnega GIST z imunokemično določenim izražanjem proteina Kit in velikost tumorja ≥ 3 cm v največjem premeru ter makroskopsko popolnoma odstranjen primarni GIST v 14–70 dneh pred vključitvijo v študijo. Po resekciji primarnega GIST so bolnike randomizirali v enega od dveh krakov: z imatinibom v odmerku 400 mg/dan ali s skladnim placebom za eno leto.

Primarni cilj opazovanja te študije je bilo preživetje brez ponovitve bolezni (RFS), ki je bilo opredeljeno kot čas od dneva randomizacije do dneva ponovitve bolezni ali smrti iz kateregakoli vzroka.

Imatinib je statistično značilno podaljšal preživetje brez ponovitve bolezni, saj je bilo v skupini z imatinibom 75% bolnikov brez ponovitve bolezni 38 mesecev v primerjavi z 20 meseci v skupini s placebom (95% IZ: [30 – neocenljivo] oziroma [14 – neocenljivo]); (razmerje tveganj = 0,398 [0,259–0,610], $p < 0,0001$). Po enem letu je bilo preživetje brez ponovitve bolezni statistično značilno boljše v skupini z imatinibom (97,7 %) v primerjavi s skupino s placebom (82,3 %), ($p < 0,0001$). Tveganje za ponovitev bolezni je bilo torej zmanjšano za približno 89 % v primerjavi s placebom (razmerje tveganj = 0,113 [0,049–0,264]).

Tveganje za ponovitev bolezni pri bolnikih po operaciji primarnega GIST so ocenjevali retrospektivno glede na naslednje prognostične dejavnike: velikost tumorja, mitotski indeks in mesto tumorja. Podatki o mitotskem indeksu so bili dostopni za 556 od 713 bolnikov, ki so jih nameravali zdraviti v študiji (populacija ITT). Rezultati analize podskupin bolnikov, razvrščenih glede na klasifikaciji tveganj Ameriškega državnega inštituta za zdravje (*United States National Institutes of Health – NIH*) in Inštituta za patologijo ameriških kopenskih sil (AFIP – *Armed Forces Institute of Pathology*), so prikazani v preglednici 7. V skupinah bolnikov z majhnim oziroma z zelo majhnim tveganjem niso opazali nobene koristi zdravljenja. Prav tako niso opazali, da bi zdravljenje izboljšalo celotno preživetje.

Preglednica 7 Povzetek študije Z9001: analiza preživetja brez ponovitve bolezni po klasifikacijah tveganj NIH in AFIP

klasifikacija tveganj	velikost tveganja	% bolnikov	št. dogodkov/št. bolnikov	skupno razmerje tveganj (95 % IZ)*	delež bolnikov s preživetjem brez ponovitve bolezni (%)	
					12 mesecev	24 mesecev
			Imatinib v primerjavi s placebom		Imatinib v primerjavi s placebom	Imatinib v primerjavi s placebom
NIH	majhno	29,5	0/86 v pr. z 2/90	NO	100 v pr. z 98,7	100 v pr. z 95,5
	zmerno	25,7	4/75 v pr. z 6/78	0,59 (0,17; 2,10)	100 v pr. z 94,8	97,8 v pr. z 89,5
	veliko	44,8	21/140 v pr. z 51/127	0,29 (0,18; 0,49)	94,8 v pr. z 64,0	80,7 v pr. z 46,6
AFIP	zelo majhno	20,7	0/52 v pr. z 2/63	NO	100 v pr. z 98,1	100 v pr. z 93,0
	majhno	25,0	2/70 v pr. z 0/69	NO	100 v pr. z 100	97,8 v pr. z 100
	zmerno	24,6	2/70 v pr. z 11/67	0,16 (0,03; 0,70)	97,9 v pr. z 90,8	97,9 v pr. z 73,3
	veliko	29,7	16/84 v pr. z 39/81	0,27 (0,15; 0,48)	98,7 v pr. z 56,1	79,9 v pr. z 41,5

* celotno obdobje spremljanja; NO – ni mogoče oceniti

V drugi multicentrični, odprti študiji faze III (SSG XVIII/AIO) so primerjali 12-mesečno zdravljenje z odmerkom 400 mg imatiniba na dan s 36-mesečnim zdravljenjem pri bolnikih po kirurški resekciji GIST z eno od naslednjih možnosti: premer tumorja > 5 cm in število mitoz > 5/50 v vidnem polju mikroskopa pri veliki povečavi (HPF – *high power fields*) ali premer tumorja > 10 cm in kakršnokoli število mitoz ali kakršnokoli velikost tumorja in število mitoz > 10/50 HPF ali pa razpok tumorja v peritonealno votlino. V sodelovanje v študiji je privolilo skupaj 397 bolnikov, ki so jih randomizirali (199 bolnikov v skupino z 12-mesečnim zdravljenjem, 198 bolnikov pa v skupino s 36- mesečnim

zdravljenjem), pri čemer je bila srednja vrednost starosti bolnikov 61 let (v okviru od 22 do 84 let). Srednja vrednost trajanja spremljanja bolnikov je bila 54 mesecev (od datuma randomizacije do predvidenega zaključka zbiranja podatkov), pri čemer je med randomizacijo prvega bolnika in datumom zaključka zbiranja podatkov minilo 83 mesecev.

Primarni cilj opazovanja te študije je bilo preživetje brez ponovitve bolezni (RFS), ki je bilo opredeljeno kot čas od dneva randomizacije do dneva ponovitve bolezni ali smrti iz kateregakoli vzroka.

Šestintrideset (36) mesecev zdravljenja z imatinibom je statistično značilno bolj podaljšalo preživetje brez ponovitve bolezni v primerjavi z 12 meseci zdravljenja z imatinibom (z razmerjem tveganj 0,46 [0,32, 0,65], $p < 0,0001$) (preglednica 8, slika 1).

Poleg tega je šestintrideset (36) mesecev zdravljenja z imatinibom statistično značilno bolj podaljšalo celotno preživetje v primerjavi z 12-mesečnim zdravljenjem z imatinibom (razmerje tveganj = 0,45 [0,22, 0,89], $p = 0,0187$) (preglednica 8, slika 2).

Daljše trajanje zdravljenja (> 36 mesecev) bi lahko podaljšalo čas do nadaljnjih ponovitev bolezni, vendar vpliv tega pojava na celotno preživetje še vedno ni znan.

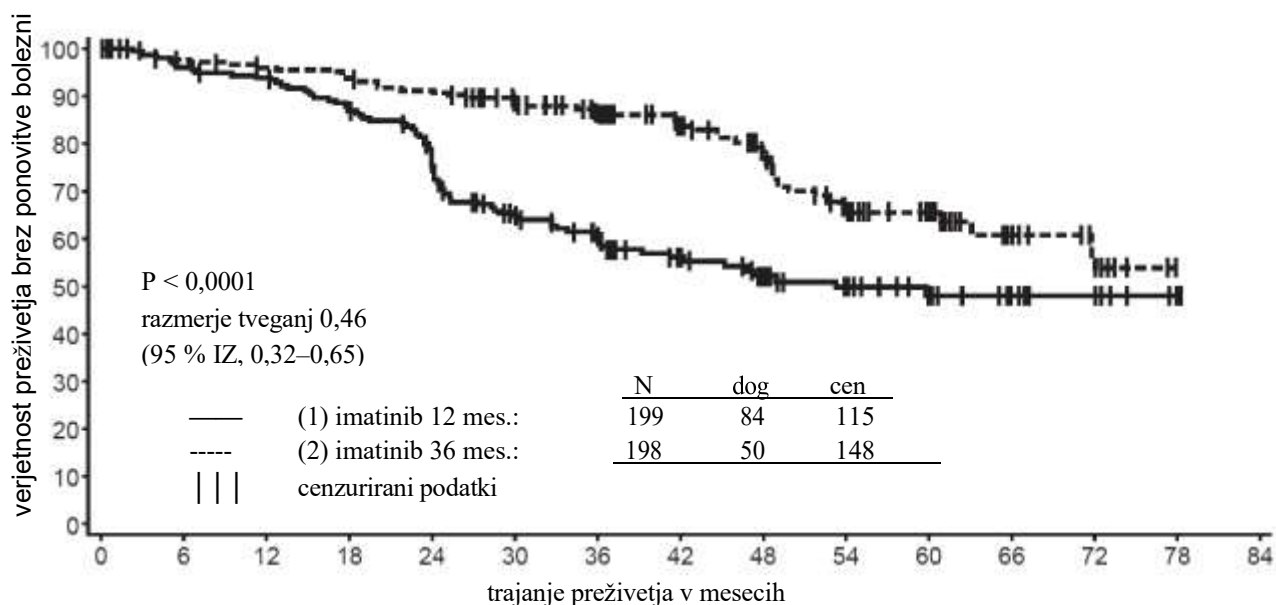
V skupini z 12-mesečnim zdravljenjem je skupno umrlo 25 bolnikov, v skupini s 36-mesečnim zdravljenjem pa 12.

Rezultati analize ITT, ki obsega celotno študijsko populacijo, kažejo, da je 36-mesečno zdravljenje z imatinibom boljše od 12-mesečnega zdravljenja. Rezultati načrtovane analize podatkov podskupin glede na vrsto mutacije kažejo, da je pri 36-mesečnem zdravljenju bolnikov z mutacijo eksona 11 razmerje tveganj za preživetje brez ponovitve bolezni 0,35 [95-odstotni IZ: 0,22, 0,56]. Za druge podskupine z manj pogostimi mutacijami zaključkov ni mogoče podati, ker je bilo število opazovanih dogodkov premajhno.

Preglednica 8 12-mesečno in 36-mesečno zdravljenje z imatinibom (študija SSGXVIII/AIO)

preživetje brez ponovitve bolezni	skupina z 12-mesečnim zdravljenjem %(IZ)	skupina s 36-mesečnim zdravljenjem %(IZ)
12 mesecev	93,7 (89,2–96,4)	95,9 (91,9–97,9)
24 mesecev	75,4 (68,6–81,0)	90,7 (85,6–94,0)
36 mesecev	60,1 (52,5–66,9)	86,6 (80,8–90,8)
48 mesecev	52,3 (44,0–59,8)	78,3 (70,8–84,1)
60 mesecev	47,9 (39,0–56,3)	65,6 (56,1–73,4)
preživetje		
36 mesecev	94,0 (89,5–96,7)	96,3 (92,4–98,2)
48 mesecev	87,9 (81,1–92,3)	95,6 (91,2–97,8)
60 mesecev	81,7 (73,0–87,8)	92,0 (85,3–95,7)

Slika 1 Ocena primarnega cilja opazovanja preživetja brez ponovitve bolezni po Kaplan-Meierjevi metodi (populacija z namenom zdravljenja – ITT)

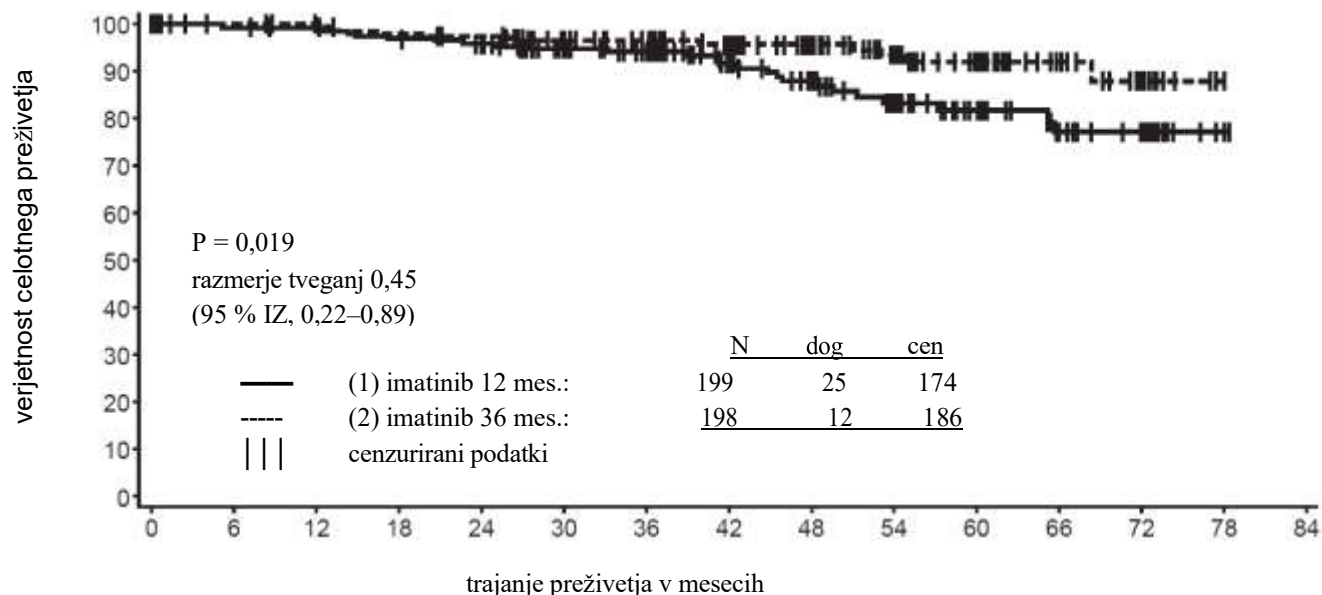


število tveganju izpostavljenih bolnikov : število dogodkov

(1)199:0182:8177:12163:25137:46105:6588:7261:7749:8136:8327:8414:8410:842:840:84

(2)198:0189:5184:8181:11173:18152:22133:25102:2982:3554:4639:4721:498:500:50

Slika 2 Ocena celotnega preživetja po Kaplan-Meierjevi metodi (populacija z namenom zdravljenja – ITT)



število tveganju izpostavljenih bolnikov : število dogodkov

(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

Pri pediatričnih bolnikih s c-Kit-pozitivnim GIST niso opravili nobenega kontroliranega preskušanja. V 7 publikacijah so objavljeni podatki sedemnajstih (17) bolnikov z GIST (z mutacijo genov Kit oziroma PDGFR ali brez njiju). Ti bolniki so bili stari od 8 do 18 let, imatinib pa so prejeli tako v okviru adjuvantnega zdravljenja kot v okviru zdravljenja metastaz, in sicer v odmerkih od 300 mg do 800 mg na dan. Pri večini pediatričnih bolnikov, ki so jih zdravili zaradi GIST, ni bilo na voljo podatkov za potrditev mutacije c-kit ali PDGFR, ki bi lahko povzročile mešane klinične izide.

Klinične študije pri protuberantnem dermatofibrosarkomu (DFSP)

Eno odprto, multicentrično klinično preskušanje faze II (študija B2225) je vključevalo 12 bolnikov z DFSP, zdravljenih z imatinibom 800 mg na dan. Starost bolnikov z DFSP se je gibala med 23 in 75 leti. DFSP je bil metastatičen, z lokalno ponovitvijo po začetni kirurški odstranitvi in v času vključitve v študijo ocenjen kot neprimeren za nadaljnje kirurško odstranjevanje. Primarni dokaz učinkovitosti je temeljil na stopnjah objektivne odzivnosti. Od 12 vključenih bolnikov je do odziva prišlo pri 9 bolnikih, pri enem do popolnega in pri 8 do delnega. Trije od bolnikov z delnim odzivom so bili naknadno kirurško ozdravljeni. Mediano trajanje zdravljenja v študiji B2225 je bilo 6,2 meseca z najdaljšim trajanjem 24,3 mesece. Nadaljnjih 6 bolnikov z DFSP, zdravljenih z imatinibom, so opisali v 5 publikacijah opisov primera, njihova starost se je gibala med 18 meseci in 49 leti. Odrasli bolniki, o katerih so pisali v objavljeni literaturi, so bili zdravljeni z odmerki bodisi 400 mg (v 4 primerih) ali pa 800 mg (v 1 primeru) imatiniba dnevno. Do odziva je prišlo pri petih (5) bolnikih, pri 3 do popolnega in pri 2 do delnega. Mediano trajanje zdravljenja v objavljeni literaturi se je gibalo od 4 tednov do več kot 20 mesecev. Translokacija t(17;22)[(q22;q13)] oziroma njen genski produkt sta bila prisotna pri skoraj vseh bolnikih z odzivom na zdravljenje z imatinibom.

Pri pediatričnih bolnikih z DFSP niso opravili nobenega kontroliranega preskušanja. V 3 publikacijah so objavljeni podatki petih (5) bolnikov z DFSP s preureditvijo gena za PDGFR. Ti bolniki so bili stari od starosti novorojenčka do 14 let, imatinib pa so prejeli v odmerku 50 mg na dan oziroma v odmerkih od 400 do 520 mg/m² na dan. Pri vseh bolnikih je prišlo do delnega in/ali popolnega odziva.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika imatiniba

Farmakokinetiko imatiniba so ovrednotili v območju odmerjanja od 25 do 1.000 mg. Plazemski farmakokinetični profili so bili analizirani 1. dne, nato pa bodisi 7. bodisi 28. dne, ko so plazemske koncentracije že dosegle stanje dinamičnega ravnovesja.

Absorpcija

Povprečna absolutna biološka uporabnost imatiniba je 98 %. Po peroralnem odmerku so med posameznimi bolniki opazili veliko variabilnost plazemske AUC imatiniba. Če so imatinib dajali z zelo mastnim obrokom, se je obseg njegove absorpcije minimalno zmanjšal ($C_{\max}$ se je zmanjšala za 11 %, $t_{\max}$ pa se je podaljšala za 1,5 ure), AUC pa se je v primerjavi z razmerami na tešče malo zmanjšala (7,4 %). Učinka predhodne operacije prebavil na absorpcijo zdravila niso raziskali.

Porazdelitev

Pri klinično pomembnih koncentracijah imatiniba je bila vezava na plazemske beljakovine na podlagi poskusov *in vitro* približno 95-odstotna, večina imatiniba se je vezala na albumine in kisli glikoprotein alfa, malo pa na lipoproteine.

Biotransformacija

Poglavitni po krvi krožeči presnovek pri ljudeh je N-demetilirani piperazinov derivat, ki kaže podobno potenco *in vitro* kot sama učinkovina. Ugotovili so, da je plazemska AUC tega presnovka samo 16 % AUC imatiniba. Vezava N-demetiliranega presnovka na plazemske beljakovine je podobna kot pri izhodni spojini.

Imatinib in N-demetilirani presnovek sta skupaj prispevala okrog 65 % radioaktivnosti v krvi ($AUC_{(0-48h)}$). Preostalo radioaktivnost v krvi je tvorilo več manj pomembnih presnovkov.

Rezultati *in vitro* so pokazali, da je pri človeku poglavitni encim P450, ki katalizira biotransformacijo

imatiniba, CYP3A4. Od skupine možnih zdravil za sočasno uporabo (paracetamol, aciklovir, alopurinol, amfotericin, citarabin, eritromicin, flukonazol, hidroksisečnina, norfloksacin, penicilin V) sta samo eritromicin (IC_{50} 50 μ M) in flukonazol (IC_{50} 118 μ M) pokazala inhibicijo presnove imatiniba, ki bi bila lahko klinično pomembna.

In vitro so pokazali, da je imatinib kompetitiven inhibitor markerskih substratov za CYP2C9, CYP2D6 in CYP3A4/5. Vrednosti K_i v mikrosomih človeških jeter so bile 27, 7,5 oziroma 7,9 μ mol/l. Največje koncentracije imatiniba v plazmi bolnikov so 2–4 μ mol/l, zato je možna inhibicija sočasno uporabljenih zdravil, katerih presnova poteka preko CYP2D6 in/ali CYP3A4/5. Imatinib ni oviral biotransformacije 5-fluorouracila, je pa zaviral presnovo paklitaksela zaradi kompetitivne inhibicije CYP2C8 (K_i = 34,7 μ M). Ta vrednost K_i je mnogo večja kot pričakovane plazemske koncentracije imatiniba pri bolnikih, zato po sočasnem dajanju bodisi 5-fluorouracila ali paklitaksela in imatiniba ni pričakovati medsebojnega delovanja.

Izločanje

Na podlagi izločenih spojin(e) po peroralnem odmerku imatiniba, označenega s 14 C, se je približno 81 % odmerka odstranilo iz telesa v 7 dneh z blatom (68 % odmerka) in urinom (13 % odmerka). Nespremenjeni imatinib je predstavljal 25 % odmerka (5 % v urinu, 20 % v blatu), preostanek pa so predstavljali presnovki.

Plazemska farmakokinetika

Po peroralnem dajanju zdravim prostovoljcem je bil $t_{1/2}$ približno 18 ur, kar kaže na ustreznost enega odmerka na dan. Zvečevanje povprečne AUC z večanjem odmerka je bilo po peroralnem dajanju linearno in sorazmerno odmerku v območju 25–1.000 mg imatiniba. Pri ponavljajočem se odmerjanju se kinetika imatiniba ni spreminjala, kopičenje pa je bilo pri enem odmerku na dan v stanju dinamičnega ravnovesja 1,5–2,5-kratno.

Farmakokinetika pri bolnikih z GIST

Pri bolnikih z GIST je bila izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja 1,5-krat večja od tiste, ki je bila opazovana pri bolnikih s KML pri enakem odmerjanju (400 mg na dan). Na podlagi preliminarne analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih z GIST so za tri spremenljivke (albumin, WBC in bilirubin) ugotovili, da so statistično signifikantno povezane s farmakokinetiko imatiniba. Zmanjšane vrednosti albumina so povzročile zmanjšan očistek (CL/f); večje koncentracije WBC so povzročile zmanjšanje CL/f. Vendar te povezave niso dovolj izrazite, da bi bila potrebna prilagoditev odmerka. V tej skupini bolnikov bi lahko prisotnost metastaz v jetrih povzročila insuficienco jeter in zmanjšano presnovo.

Populacijska farmakokinetika

Na podlagi analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih s KML so ugotovili majhen učinek starosti na volumen porazdelitve (12-odstotno povečanje pri bolnikih, starejših od 65 let), vendar ta sprememba ni klinično pomembna. Vpliv telesne mase na očistek imatiniba je takšen, da je pri bolniku, ki tehta 50 kg, pričakovani povprečni očistek 8,5 l/h, pri bolniku, ki tehta 100 kg, pa se očistek poveča na 11,8 l/h. Te spremembe pa niso dovolj velike, da bi bilo potrebno prilagajanje odmerjanja telesni masi. Spol na kinetiko imatiniba ne vpliva.

Farmakokinetika pri otrocih

Tako kot pri odraslih bolnikih, se je pri pediatričnih bolnikih v študijah tako prve kot druge faze imatinib po peroralni uporabi hitro absorbiral. Odmerek 260 oziroma 340 mg/m² pri otrocih je dosegel enako izpostavljenost kot odmerki 400 mg oziroma 600 mg pri odraslih bolnikih. Primerjava $AUC_{(0-24)}$ 8. dne in 1. dne ob odmerku 340 mg/m² je pokazala 1,7-kratno kopičenje zdravila po ponavljajočem se odmerjanju enkrat na dan.

Po rezultatih populacijske farmakokinetične analize združenih podatkov pediatričnih bolnikov s hematološkimi boleznimi (s KML, s Ph+ALL ali s katero od drugih hematoloških bolezni, pri katerih se pri zdravljenju uporablja imatinib), se očistek imatiniba zvišuje z večanjem telesne površine. Po korekciji zaradi telesne površine drugi demografski dejavniki, kot so starost, telesna masa in indeks telesne mase, niso klinično pomembno vplivali na izpostavljenost imatinibu. Rezultati analize

potrjujejo, da je pri pediatričnih bolnikih, ki prejema 260 mg/m² enkrat na dan (pri čemer odmerki ne presegajo 400 mg na dan) ali 340 mg/m² enkrat na dan (pri čemer odmerki ne presegajo 600 mg na dan) izpostavljenost imatinibu podobna kot pri odraslih bolnikih, ki prejema imatinib v odmerkih 400 mg oziroma 600 mg enkrat na dan.

Motnje v delovanju organov

Imatinib in njegovi presnovki se skozi ledvice ne izločajo v pomembni meri. Kaže, da je pri bolnikih z blago in zmerno okvaro v delovanju ledvic izpostavljenost imatinibu v plazmi višja kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Gre za približno 1,5 do 2-kratno zvišanje, ki ustreza 1,5-kratnemu zvišanju alfa kislega proteina v plazmi, na katerega se imatinib močno veže. Očistek nevezane učinkovine je pri imatinibu verjetno podoben pri bolnikih z okvaro ledvic in pri tistih z normalnim delovanjem ledvic, saj predstavlja izločanje skozi ledvice manj pomemben način izločanja za imatinib (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Čeprav so rezultati farmakokinetične analize pokazali, da so razlike med posamezniki precejšnje, se povprečna izpostavljenost imatinibu pri bolnikih z različnimi stopnjami disfunkcije jeter v primerjavi z bolniki z normalno funkcijo jeter ni povečala (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 4.8).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični varnostni profil imatiniba je bil ocenjen pri podganah, psih, opicah in kuncih.

Študije toksičnosti ponavljajočih se odmerkov so pokazale blage do zmerne hematološke spremembe pri podganah, psih in opicah. Pri podganah in psih so jih spremljale spremembe v kostnem mozgu.

Pri podganah in psih so bila tarčni organ jetra. Pri obeh živalskih vrstah so opazili blago do zmerno zvišanje aminotransferaz in rahlo znižanje koncentracij holesterola, trigliceridov, celotnih beljakovin in albuminov. V podganih jetrih niso opazili histopatoloških sprememb. Pri psih, ki so zdravilo dobivali po 2 tedna, so opazili hudo toksičnost za jetra z zvišanimi jetrnimi encimi, hepatocelularno nekrozo, nekrozo žolčevodov in hiperplazijo žolčevodov.

Pri opicah, ki so dobivale zdravilo po 2 tedna, so opazili toksičnost za ledvice z žariščno mineralizacijo in razširitvijo ledvičnih tubulov in tubulno nefrozo. Pri mnogih od teh živali sta se zvišala dušik sečnine v krvi (BUN) in kreatinin. Pri podganah so v 13-tedenski študiji pri odmerkih ≥ 6 mg/kg našli hiperplazijo prehodnega epitela v ledvični papili in v sečnem mehurju, brez sprememb serumskih ali urinskih parametrov. Pri kroničnem dajanju imatiniba se je povečala pogostnost oportunističnih okužb.

V 39-tedenski študiji na opicah pri najmanjšem odmerku 15 mg/kg, kar je približno ena tretjina največjega odmerka za človeka (ki je 800 mg, izračunan na podlagi telesne površine), niso našli NOAEL (odmerek brez opaženih neželenih učinkov). Dajanje zdravila je povzročilo poslabšanje normalno obvladanih malarijskih okužb pri teh živalih.

Imatinib se ni izkazal za genotoksičnega pri *in vitro* testiranju na bakterijskih celicah (Amesov test), *in vitro* testiranju na sesalskih celicah (mišji limfom) in *in vivo* podganjem mikronukleusnem testu. Pozitivne genotoksične učinke so dobili za imatinib pri *in vitro* testiranju na sesalskih celicah (jajčnik kitajskega hrčka) za klastogenost (kromosomska aberacija) v prisotnosti presnovne aktivacije. Dva od vmesnih produktov postopka izdelave, ki sta prisotna tudi v končnem izdelku, sta pozitivna za mutagenozo v Amesovem testu. Eden od teh vmesnih produktov je bil pozitiven tudi v testu mišjega limfoma.

V študiji plodnosti na podganih samcih, ki so dobivali zdravilo 70 dni pred parjenjem, se je pri odmerku 60 mg/kg, ki je približno enakovreden največjemu kliničnemu odmerku 800 mg/dan, izračunanemu na podlagi telesne površine, zmanjšala masa mod in obmodkov in odstotek gibljivih semenčic. Pri odmerkih ≤ 20 mg/kg tega niso opazili. Pri psu so pri peroralnih odmerkih ≥ 30 mg/kg opazili tudi rahlo do zmerno zmanjšanje spermatogeneze. Ko so podganje samice dobivale zdravilo 14 dni pred parjenjem in nato ves čas do 6. dne brejosti, ni bilo nikakršnega učinka na parjenje ali na

število brejih samic. Pri odmerku 60 mg/kg je prišlo pri samicah do znatne izgube plodov po vgnezditvi in do zmanjšanja števila živih plodov. Tega pri odmerkih ≤ 20 mg/kg niso opazili.

V peroralni študiji predporodnega in poporodnega razvoja pri podganah so pri skupini s 45 mg/kg/dan 14. ali 15. dne brejosti opazili rdeč izcedek iz nožnice. Pri enakem odmerku se je povečalo število mrtvorojenih mladičev in tistih, ki so poginili med dnevi 0 in 4 po skotitvi. Pri potomcih F_1 se je pri enakem odmerku povprečna telesna masa zmanjšala od skotitve do terminalnega žrtvovanja, število mladičev, ki so dosegli kriterij za ločitev prepucija, pa se je rahlo zmanjšalo. Plodnost F_1 ni bila prizadeta, pač pa se je pri odmerku 45 mg/kg/dan povečalo število resorpcij in zmanjšalo število za življenje sposobnih plodov. Odmerek brez opaženega učinka (NOEL) tako na samice-matere kot na generacijo F_1 je bil 15 mg/kg/dan (ena četrтина največjega odmerka za človeka, ki je 800 mg).

Imatinib je bil teratogen pri podganah, če so ga dobivale med organogenezo v odmerkih ≥ 100 mg/kg, kar je približno enako največjemu kliničnemu odmerku 800 mg/dan, izračunanemu na podlagi telesne površine. Teratogeni učinki so obsegali eksencefalijo ali encefalokelo, odsotnost ali zmanjšanje frontalnih kosti ter odsotnost parietalnih kosti. Teh učinkov pri odmerkih ≤ 30 mg/kg niso opazili.

V študiji toksičnih učinkov na razvoj mladih podgan (od 10. do 70. dne po rojstvu) niso odkrili novih tarčnih organov v primerjavi z znanimi tarčnimi organi pri odraslih podganah. V študiji toksičnih učinkov na razvoj mladičev so opazili vpliv na rast ter zakasnjeno odpiranje nožnice in ločevanje prepucija pri izpostavljenosti, ki ustreza približno 0,3 do 2-kratniku izpostavljenosti, do kakršne v povprečju pride pri otrocih, ki prejemajo najvišji priporočen odmerek 340 mg/m². Pri mladih živalih (okrog obdobja odstavljanja) so opazili tudi povečano smrtnost pri približno 2-kratniku izpostavljenosti, do kakršne v povprečju pride pri otrocih, ki prejemajo najvišji priporočen odmerek 340 mg/m².

V 2-letni študiji karcinogenosti pri podganah je odmerjanje imanitiba 15, 30 in 60 mg/kg/dan povzročilo statistično značilno skrajšanje življenjske dobe samcev pri 60 mg/kg/dan in samic pri ≥ 30 mg/kg/dan. Histopatološki pregled poginulih je pokazal, da so glavni vzroki smrti oziroma razlogi za žrtvovanje kardiomiopatija (pri obeh spolih), kronična progresivna nefropatija (pri samicah) in papilom žlez prepucija. Tarčni organi za neoplastične spremembe so bili: ledvice, sečni mehur, sečnica, žleze prepucija in klitoris, tanko črevo, obščitnične žleze, nadledvične žleze in ne-žlezni del želodca.

Papilome/karcinome prepucijske/klitorisne žleze so opazili pri odmerkih od 30 mg/kg/dan naprej, kar predstavlja približno 0,5-kratnik oziroma 0,3-kratnik dnevne izpostavljenosti človeka (na podlagi AUC) pri odmerku 400 mg/dan oziroma 800 mg/dan, in 0,4-kratnik dnevne izpostavljenosti otrok (na podlagi AUC) pri 340 mg/m²/dan. Odmerek brez opaženega učinka (NOEL) je bil 15 mg/kg/dan. Adenome/karcinome ledvic, papilome sečnega mehurja in sečnice, adenokarcinome tankega črevesa, adenome obščitničnih žlez, benigne in maligne medularne tumorje nadležičnih žlez in papilome/karcinome ne-žleznega dela želodca so opazili pri odmerku 60 mg/kg/dan, kar predstavlja približno 1,7 do 1-kratnik dnevne izpostavljenosti človeka (na podlagi AUC) pri odmerku 400 mg/dan oziroma 800 mg/dan in 1,2-kratnik dnevne izpostavljenosti otrok (na podlagi AUC) pri 340 mg/m²/dan. Odmerek brez opaženega učinka (NOEL) je bil 30 mg/kg/dan.

Mehanizem in pomen teh ugotovitev iz študij karcinogenosti pri podganah za ljudi doslej še nista pojasnjena.

Ne-neoplastične lezije organov, ki jih v prejšnjih predkliničnih študijah niso opazili, obsegajo srčnožilni sistem, pankreas, endokrine organe in zobe. Najbolj pomembne spremembe vključujejo hipertrofijo in dilatacijo srca, ki povzročata znake srčnega popuščanja pri nekaterih živalih.

Učinkovina imatinib predstavlja tveganje za okolje, in sicer za organizme v usedlinah.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hipromeloza 6 cps (E464)
mikrokristalna celuloza pH 102
krospovidon
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga tablete

polivinil alkohol (E1203)
smukec (E553b)
polietilenglikol (E1521)
rumeni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti iz PVC/PVdC/aluminija

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Pretisni omoti iz aluminija/aluminija

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Imatinib Accord 100 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omoti iz PVC/PVdC/aluminija ali aluminija/aluminija.

Škatle, ki vsebujejo po 20, 60, 120 ali 180 filmsko obloženih tablet.

Imatinib Accord 100 mg tablete so na voljo tudi v perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek (PVC/ PVdC/aluminij ali aluminij/aluminij) v pakiranjih po 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 120 x 1 ali 180 x 1 filmsko obložena tableta.

Imatinib Accord 400 mg filmsko obložene tablete

Pretisni omoti iz PVC/PVdC/aluminija ali aluminija/aluminija.

Škatle, ki vsebujejo po 10, 30 ali 90 filmsko obloženih tablet.

Imatinib Accord 400 mg tablete so na voljo tudi v perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek (PVC/ PVdC/aluminij ali aluminij/aluminij) v pakiranjih po 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1 filmsko obložena tableta.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Imatinib Accord 100 mg filmsko obložene tablete

EU/1/13/845/001-004

EU/1/13/845/005-008

EU/1/13/845/015-019

EU/1/13/845/023-027

Imatinib Accord 400 mg filmsko obložene tablete

EU/1/13/845/009-011

EU/1/13/845/012-014

EU/1/13/845/020-022

EU/1/13/845/028-030

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve dovoljenja za promet: 1. julij 2013

Datum podaljšanja dovoljenja za promet: 19. april 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Poljska

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Grčija

Natisnjeno navodilo za uporabo zdravila mora vsebovati ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONSKA ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT****1. IME ZDRAVILA**

Imatinib Accord 100 mg filmsko obložene tablete

imatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg imatiniba (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

20 filmsko obloženih tablet
60 filmsko obloženih tablet
120 filmsko obloženih tablet
180 filmsko obloženih tablet
30 x 1 filmsko obložena tableta
60 x 1 filmsko obložena tableta
90 x 1 filmsko obložena tableta
120 x 1 filmsko obložena tableta
180 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Uporabljajte samo po zdravnikovih navodilih.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za pretisne omote iz PVC/PVdC/aluminija
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/845/001-004
EU/1/13/845/005-008
EU/1/13/845/015-019
EU/1/13/845/023-027

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imatinib Accord 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Imatinib Accord 100 mg filmsko obložene tablete

imatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Peroralna uporaba

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**KARTONSKA ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT****1. IME ZDRAVILA**

Imatinib Accord 400 mg filmsko obložene tablete

imatinib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 400 mg imatiniba (v obliki mesilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

10 filmsko obloženih tablet

30 filmsko obloženih tablet

90 filmsko obloženih tablet

30 x 1 filmsko obložena tableta

60 x 1 filmsko obložena tableta

90 x 1 filmsko obložena tableta

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Peroralna uporaba. Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Uporablajte samo po zdravnikovih navodilih.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Za pretisne omote iz PVC/PVdC/aluminija

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/13/845/009-011
EU/1/13/845/012-014
EU/1/13/845/020-022
EU/1/13/845/028-030

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Imatinib Accord 400 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Imatinib Accord 400 mg filmsko obložene tablete

imatinib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Accord

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Peroralna uporaba

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Imatinib Accord 100 mg filmsko obložene tablete

Imatinib Accord 400 mg filmsko obložene tablete

imatinib

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Imatinib Accord in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Imatinib Accord
3. Kako jemati zdravilo Imatinib Accord
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Imatinib Accord
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Imatinib Accord in za kaj ga uporabljamo

Imatinib Accord je zdravilo, ki vsebuje zdravilno učinkovino z imenom imatinib. Zdravilo deluje tako, da zavira rast nenormalnih celic pri spodaj navedenih boleznih, med katerimi so tudi nekatere vrste raka.

Zdravilo Imatinib Accord je zdravilo za odrasle in otroke:

- **s kronično mieloično levkemijo (KML).** Levkemija je rak belih krvničk. Te bele krvničke telesu navadno pomagajo v borbi proti okužbi. Kronična mieloična levkemija je oblika levkemije, pri kateri se začnejo nenadzorovano razraščati določene nenormalne bele krvničke, ki se imenujejo mieloidne celice.
- **z akutno limfoblastno levkemijo s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph pozitivna ALL).** Levkemija je rak belih krvničk. Te bele krvničke telesu navadno pomagajo v borbi proti okužbi. Akutna limfoblastna levkemija je oblika levkemije, pri kateri se začnejo nenadzorovano razraščati določene nenormalne bele krvničke, ki se imenujejo limfoblasti. Zdravilo Imatinib Accord zavira rast teh celic.

Zdravilo Imatinib Accord je zdravilo za odrasle:

- **z mielodisplastičnimi/mieloproliferativnimi boleznimi (MDS/MPD).** Te bolezni sodijo v skupino krvnih bolezni, pri katerih se začnejo nenadzorovano razraščati nekatere krvne celice. Zdravilo Imatinib Accord zavira rast teh celic pri določenih podskupinah teh bolezni.
- **s hipereozinofilnim sindromom (HES) ali kronično eozinofilno levkemijo (CEL) ali z obojim.** To so bolezni krvi, pri katerih se začnejo nenadzorovano razraščati nekatere krvne celice, ki se imenujejo eozinofilci. Zdravilo Imatinib Accord zavira rast teh celic pri določenih podskupinah teh bolezni.
- **z gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji (GIST).** GIST je rak želodca in črevesa. Nastane z nekontrolirano rastjo celic vezivnih tkiv teh organov.
- **s protuberantnim dermatofibrosarkomom (DFSP).** DFSP je rak podkožnega tkiva, pri katerem se začnejo nenadzorovano razraščati nekatere celice. Zdravilo Imatinib Accord zavira

rast teh celic.

V nadaljnjem besedilu tega navodila za uporabo so bolezni navedene s kraticami.

Če imate kakšna vprašanja glede tega, kako zdravilo Imatinib Accord deluje ali zakaj vam je bilo predpisano to zdravilo, vprašajte svojega zdravnika.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Imatinib Accord

Zdravilo Imatinib Accord vam lahko predpiše samo zdravnik, ki ima izkušnje z zdravlili za zdravljenje krvnih rakov in solidnih tumorjev.

Skrbno se ravnajte po vseh navodilih vašega zdravnika, tudi če se razlikujejo od splošnih informacij v tem navodilu za uporabo.

Ne jemljite zdravila Imatinib Accord

- če ste alergični na imatinib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Če to velja za vas, **povejte zdravniku in ne jemljite zdravila Imatinib Accord.**

Če mislite, da bi bili lahko alergični, a niste prepričani, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Imatinib Accord se posvetujte z zdravnikom:

- če imate ali ste kdaj imeli težave z jetri, ledvicami ali srcem;
- če jemljete zdravilo levotiroksin, ker so vam odstranili ščitnico.
- če ste kdaj bili ali ste sedaj okuženi z virusom hepatitisa B. Zdravilo Imatinib Accord namreč lahko povzroči ponovno aktivacijo hepatitisa B, kar utegne biti v nekaterih primerih smrtno nevarno. Pred začetkom zdravljenja bo zdravnik skrbno pregledal bolnike glede znakov te okužbe.
- Če se v obdobju, ko jemljete zdravilo Imatinib Accord, pri vas pojavijo modrice, krvavitve, povišana telesna temperatura, utrujenost in zmedenost, se posvetujte z zdravnikom. To so lahko znaki poškodbe krvnih žil, znani kot trombotična mikroangiopatija.

Če kaj od zgoraj navedenega velja za vas, **se še pred jemanjem zdravila Imatinib Accord posvetujte s svojim zdravnikom.**

Med jemanjem zdravila Imatinib Accord lahko postanete občutljivejši na sonce. Pomembno je, da pokrijete predele kože, ki so izpostavljeni soncu, in uporabljate zaščitno kremo z visokim zaščitnim faktorjem. Te zaščitne ukrepe je treba upoštevati tudi pri otrocih.

Če med jemanjem zdravila Imatinib Accord začnete hitro pridobivati telesno maso, **takoj obvestite zdravnika.** Zaradi zdravila Imatinib Accord lahko telo zadržuje vodo (lahko pride do močnega zastajanja tekočine).

Med jemanjem zdravila Imatinib Accord bo zdravnik redno spremljal, ali zdravilo deluje. Zdravnik vam bo delal tudi preiskave krvi in vas redno tehtal.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Imatinib Accord je namenjeno tudi zdravljenju otrok s KML. Izkušenj pri otrocih s KML, mlajših od 2 let, ni. Izkušenj pri otrocih s Ph pozitivno ALL je malo, pri otrocih z MDS/MPD, DFSP, GIST ali s HES/CEL pa zelo malo.

Pri nekaterih otrocih, ki jemljejo zdravilo Imatinib Accord, je lahko rast počasnejša od normalne. Zdravnik bo spremljal rast na rednih pregledih.

Druga zdravila in zdravilo Imatinib Accord

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta (na primer paracetamol), vključno z zdravili rastlinskega izvora (na primer šentjanževka). Nekatera zdravila lahko ob sočasnem jemanju vplivajo na delovanje zdravila Imatinib Accord. Lahko povečajo ali zmanjšajo učinek zdravila Imatinib Accord in zato bodisi povečajo verjetnost za nastanek neželenih učinkov, bodisi zmanjšajo učinkovitost zdravila Imatinib Accord. Zdravilo Imatinib Accord lahko enako vpliva na druga zdravila.

Povejte svojemu zdravniku, če uporabljate zdravila, ki preprečujejo strjevanje krvi.

Nosečnost, dojenje in plodnost

- Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden vzamete to zdravilo.
- Uporabe zdravila Imatinib Accord v nosečnosti ne priporočamo, če to ni nujno potrebno, saj lahko škoduje vašemu otroku. Zdravnik se bo pogovoril z vami o možnih nevarnostih jemanja zdravila Imatinib Accord v nosečnosti.
- Ženskam, ki bi lahko zanosile, med zdravljenjem in še 15 dni po koncu zdravljenja priporočamo uporabo učinkovite kontracepcijske metode.
- Med zdravljenjem in še 15 dni po koncu zdravljenja z zdravilom Imatinib Accord ne dojite, ker to lahko škodi vašemu otroku.
- Bolniki, ki jih skrbi glede njihove plodnosti v času zdravljenja z zdravilom Imatinib Accord, naj se posvetujejo s svojim zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

V času jemanja tega zdravila lahko postanete omotični ali zaspani ali se vam zamegli vid. Če pride do tega, ne vozite in ne upravljajte nobenih naprav ali strojev, dokler se ne počutite spet normalno.

3. Kako jemati zdravilo Imatinib Accord

Zdravnik vam je predpisal zdravilo Imatinib Accord, ker imate resno bolezen. Zdravilo Imatinib Accord vam lahko pomaga pri premagovanju te bolezni.

Seveda pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Pomembno je, da zdravilo jemljete tako dolgo, kot vam naroči zdravnik ali farmacevt. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Ne prenehajte jemati zdravila Imatinib Accord, razen če vam tako naroči zdravnik. Če zdravila ne morete jemati tako, kot vam je predpisal zdravnik, ali se vam zdi, da zdravila ne potrebujete več, takoj pokličite zdravnika.

Koliko zdravila Imatinib Accord jemati

Uporaba pri odraslih

Zdravnik vam bo natančno povedal, koliko tablet zdravila Imatinib Accord morate jemati.

-Če se zdravite zaradi KML

Glede na fazo bolezni je običajni začetni odmerek bodisi 400 mg ali 600 mg:

-400 mg vzamete kot 4 tablete po 100 mg ali 1 tableto po 400 mg **enkrat** na dan,

-600 mg vzamete kot 6 tablet po 100 mg ali 1 tableto po 400 mg plus 2 tableti po 100 mg **enkrat** na dan.

-Če se zdravite zaradi GIST:

Začetni odmerek je 400 mg enkrat na dan.

Pri zdravljenju KML in GIST vam lahko zdravnik predpiše večji ali manjši odmerek, odvisno od tega, kako se odzivате na zdravljenje. Če je vaš dnevni odmerek 800 mg (8 tablet po 100 mg ali 2 tableti po

400 mg), morate vzeti 4 tablete po 100 mg ali 1 tableto po 400 mg zjutraj in 4 tablete po 100 mg ali 1 tableto po 400 mg zvečer.

- **Če se zdravite zaradi Ph pozitivne ALL**
Začetni odmerek je 600 mg, kar vzamete kot 6 tablet po 100 mg ali eno tableto po 400 mg plus 2 tableti po 100 mg **enkrat** na dan.
- **Če se zdravite zaradi MDS/MPD**
Začetni odmerek je 400 mg, kar vzamete kot 4 tablete po 100 mg ali eno tableto po 400 mg **enkrat** na dan.
- **Če se zdravite zaradi HES/CEL**
Začetni odmerek je 100 mg, kar vzamete kot eno tableto po 100 mg **enkrat** na dan. Vaš zdravnik se lahko odloči za zvišanje odmerka na 400 mg, kar vzamete kot 4 tablete po 100 mg ali eno tableto po 400 mg **enkrat** na dan, odvisno od vašega odziva na zdravljenje.
- **Če se zdravite zaradi DFSP**
Odmerek je 800 mg na dan (kar vzamete kot 4 tablete po 100 mg ali 1 tableto po 400 mg zjutraj in 4 tablete po 100 mg ali 1 tableto po 400 mg zvečer).

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Zdravnik vam bo povedal, koliko tablet zdravila Imatinib Accord dajte svojemu otroku. Potrebna količina zdravila Imatinib Accord bo odvisna od otrokovega stanja, telesne mase in višine. Celotni dnevni odmerek pri otrocih ne sme preseči 800 mg pri zdravljenju KML in 600 mg pri zdravljenju Ph pozitivne ALL. Otrok lahko zdravilo vzame v enem samem dnevnem odmerku ali pa lahko dnevni odmerek razdelimo na dva dela (polovico damo otroku zjutraj, polovico pa zvečer).

Kdaj in kako jemati zdravilo Imatinib Accord

- **Zdravilo Imatinib Accord vzemite z obrokom hrane.** Tako boste lažje preprečili težave z želodcem, do katerih lahko pride pri jemanju zdravila Imatinib Accord.
- **Tablete pogoltnite cele z velikim kozarcem vode.**

Če tablet ne morete pogoltniti, jih lahko raztopite v kozarcu navadne vode ali jabolčnega soka:

- Za vsako tableto po 100 mg potrebujete približno 50 ml vode, za vsako tableto po 400 mg pa približno 200 ml vode.
- Mešajte z žlico, dokler se tablete popolnoma ne raztopijo.
- Ko se tableta raztopi, takoj popijte celotno vsebino kozarca. Sledove raztopljenih tablet lahko pustite v kozarcu.

Koliko časa jemati zdravilo Imatinib Accord

Zdravilo Imatinib Accord jemljite vsak dan, dokler vam zdravnik ne naroči, da ga prenehate jemati.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Imatinib Accord, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč tablet, se **nemudoma** posvetujte s svojim zdravnikom. Mogoče boste potrebovali medicinsko pomoč. Škatlo zdravil vzemite s seboj.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Imatinib Accord

- Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Če je že skoraj čas za naslednji odmerek, izpustite pozabljeni odmerek.
- Nato nadaljujte z jemanjem zdravila po običajnem razporedu.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Navadno so blagi do zmerni.

Nekateri neželeni učinki so lahko resni. Če pride do katerega od naslednjih neželenih učinkov, takoj obvestite zdravnika.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov) **ali pogosti** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- hitro pridobivanje telesne mase; zaradi zdravila Imatinib Accord lahko začne vaše telo zadrževati vodo (pride do močnega zastajanja tekočine),
- znaki okužbe, na primer povišana telesna temperatura, huda mrzlica, vnetje žrela ali razjede po ustih: zdravilo Imatinib Accord vam lahko zmanjša število belih krvnih celic, zato lahko lažje pride do okužbe,
- nepričakovana krvavitev ali modrica (ne da bi se prej poškodovali).

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov) **ali redki** (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov)

- bolečine v prsih, neredno bitje srca (znaki težav s srcem),
- kašelj, težave z dihanjem ali bolečine pri dihanju (znaki težav s pljuči),
- stemnitev pred očmi, omotičnost ali izguba zavesti (znaki nizkega krvnega tlaka),
- občutek slabosti s siljenjem na bruhanje (navzea) z izgubo apetita, temno obarvan urin, rumena koža ali oči (znaki težav z jetri),
- izpuščaj, rdeča koža z mehurčki na ustnicah, očeh, koži ali v ustih, luščenje kože, povišana telesna temperatura, rdeče ali vijolične lise nad nivojem kože, srbenje, pekoč občutek, gnojni izpuščaj (znaki težav s kožo),
- hude bolečine v trebuhu, kri v izbruhku, blatu ali urinu, črno blato (znaki bolezni prebavil),
- zelo zmanjšano odvajanje urina, občutek žeje (znaki težav z ledvicami),
- občutek slabosti s siljenjem na bruhanje (navzea) z drisko, in bruhanjem, bolečine v trebuhu ali povišana telesna temperatura (znaki težav s črevesjem),
- hud glavobol, oslabelost ali ohromelost okončin ali obraza, težave pri govoru, nenadna izguba zavesti (znaki težav z živčevjem, kot sta krvavitev ali otekanje v lobanjski votlini/možganih),
- bledica, občutek utrujenosti in zasoplost in temen urin (znaki pomanjkanja rdečih krvničk),
- bolečine v očeh ali poslabšanje vida, očesna krvavitev,
- bolečine v kosteh ali sklepih (znaki osteonekroze),
- mehurji na koži ali sluznicah (znaki pemfigusa),
- otrpli ali hladni prsti (znaki Raynaudovega sindroma),
- nenadna oteklina in pordelost kože (znaki kožne okužbe z imenom flegmona (celulitis)),
- težave s sluhom,
- oslabelost mišic in mišični spazmi z nepravilnim ritmom bitja srca (znaki spremenjenih vrednosti kalija v krvi),
- modrice,
- bolečine v želodcu z občutkom slabosti s siljenjem na bruhanje (navzea),
- mišični spazmi z vročino, rdeče-rjavo obarvan urin, boleče ali oslabele mišice (znaki težav z mišicami),
- bolečine v medenici, včasih z občutkom slabosti s siljenjem na bruhanje in bruhanjem, z nepričakovano krvavitvijo iz nožnice, omotičnost ali izguba zavesti zaradi nizkega krvnega tlaka (znaki težav z jajčniki ali maternico),
- občutek slabosti s siljenjem na bruhanje (navzea), zadihanost, neredno bitje srca, moten urin, utrujenost in/ali bolečine v sklepih skupaj z nenormalnimi izvidi laboratorijskih preiskav (na primer z visokimi vrednostmi kalija, sečne kisline in fosforja ter nizko vrednostjo kalcija v krvi).
- krvni strdki v majhnih krvnih žilah (trombotična mikroangiopatija).

Pogostnost neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- kombinacija razširjenega hudega izpuščaja, slabosti s siljenjem na bruhanje, povišane telesne temperature, visoke vrednosti nekaterih vrst belih krvnih celic ali rumene obarvanosti kože ali oči (znaka zlatenice) z zasoplostjo, bolečino/neugodjem v prsnem košu, izrazito zmanjšanim izločanjem urina in žejo itd. (znaki alergijske reakcije na zdravljenje);
- kronična odpoved ledvic.
- ponovitev (reaktivacija) okužbe s hepatitisom B, če ste imeli hepatitis B v preteklosti (okužba jeter).

Če opazite katerega od zgoraj navedenih neželenih učinkov, **nemudoma obvestite zdravnika**.

Drugi neželeni učinki lahko vključujejo

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- glavobol ali občutek utrujenosti,
- občutek slabosti s siljenjem na bruhanje (navzea), bruhanje, driska ali prebavne težave,
- izpuščaj,
- mišični krči ali bolečine v sklepih, mišicah ali kosteh v obdobju, ko se zdravite z zdravilom Imatinib Accord ali po prenehanju jemanja zdravila,
- otekanje, na primer otekline okrog gležnjev ali oči,
- povečanje telesne mase.

Če imate hudo obliko katerega od zgoraj navedenih učinkov, **obvestite zdravnika**.

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- izguba apetita, zmanjšanje telesne mase ali moten občutek za okus,
- občutek omotičnosti ali šibkosti,
- težave s spanjem (nespečnost),
- izcedek iz oči s srbenjem, rdečino in otekanjem (vnetje očesne veznice), prekomerno solzenje ali zamegljen vid,
- krvavitve iz nosu,
- bolečine v trebuhu ali napihnjen trebuh, vetrovi, zgaga ali zapeka,
- srbenje,
- neobičajno izpadanje ali tanjšanje las,
- odrevenelost dlani ali stopal,
- razjede po ustih,
- bolečine v sklepih z otekanjem.
- suha usta, suha koža ali suhe oči,
- zmanjšana ali povečana občutljivost kože,
- navali vročine, mrazenje ali nočno znojenje.

Če imate hudo obliko katerega od zgoraj navedenih učinkov, **obvestite zdravnika**.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- boleče rdeče zatrdline na koži, boleča koža, pordela koža (vnetje podkožnega maščevja)
- kašelj, izcedek iz nosu, občutek teže ali bolečina ob pritisku na predel nad očmi ali ob straneh nosu, zamašen nos, kihanje, boleče grlo ali žrelo, z ali brez glavobola (znaki okužbe zgornjih dihal),
- hud glavobol, ki se občuti kot kljuvajoča bolečina ali utripajoč občutek, običajno na eni strani glave in ki ga pogosto spremljajo slabost, bruhanje in občutljivost na svetlobo ali zvok (znaki migrene),
- simptomi gripe (influenca),
- bolečina ali pekoč občutek pri uriniranju, povišana telesna temperatura, bolečina v dimljah ali predelu medenice, rdeče ali rjavo obarvan ali moten urin (znaki okužbe sečil),
- boleči in otekli sklepi (znaki artralgijske),
- stalen občutek žalosti in izguba zanimanja, zaradi česar prenehate z izvajanjem vaših običajnih aktivnosti (znaki depresije),

- občutek strahu in zaskrbljenosti, ki ju spremljajo fizični simptomi, kot so razbijanje srca, znojenje, tresenje, suha usta (znaki anksioznosti),
- zaspanost/prekomerno spanje,
- tresenje ali tresoči gibi (tremor),
- poslabšanje spomina,
- neustavljiva potreba po premikanju nog (sindrom nemirnih nog),
- slišanje zvokov (kot so zvenenje, brenčanje) v ušesih, ki nimajo zunanega vira (tinitus),
- visok krvni tlak (hipertenzija),
- spahovanje,
- vnetje ustnic,
- težave pri požiranju,
- povečano znojenje,
- razbarvanje kože,
- krhki nohti,
- rdeče bunkice ali akne z belimi čepki, ki nastanejo okoli lasnih korenin, včasih jih spremlja boleč, srbeč ali pekoč občutek (znaki vnetja lasnih mešičkov, ki mu pravimo tudi folikulitis),
- kožni izpuščaj z luskami ali luščenjem kože (eksfoliativni dermatitis),
- povečanje prsi (lahko se pojavi pri moških ali ženskah),
- topa bolečina in/ali občutek teže v modih ali spodnjem delu trebuha, bolečina med uriniranjem, spolnim odnosom ali ejakulacijo, kri v urinu (znaki edema mod),
- nesposobnost doseči ali ohraniti erekcijo (erektilna disfunkcija),
- močne ali neredne menstruacije,
- težave pri doseganju/vzdrževanju spolne vzburjenosti,
- zmanjšanje želje po spolnosti,
- boleče prsne bradavice,
- splošno slabo počutje,
- virusna okužba, kot je herpes,
- bolečina v spodnjem delu hrbta zaradi bolezni ledvic,
- pogostejše uriniranje,
- povečan apetit,
- bolečina ali pekoč občutek v zgornjem delu trebuha in/ali prsnem košu (zgaga), slabost, bruhanje, refluks želodčne kisline, občutek polnosti ali napihovanja, črno obarvano blato (znaki razjede na želodcu),
- okorelost sklepov in mišic,
- nenormalni izvidi laboratorijskih testov.

Če imate hudo obliko katerega od zgoraj navedenih učinkov, **obvestite zdravnika**.

Redki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1 000 bolnikov):

- zmedenost,
- pojav spazma (spazmov) in zmanjšanje zavesti (konvulzije),
- razbarvanje nohtov.

Pogostnost neznana (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- rdečina in/ali otekanje dlani in podplatov, lahko z občutkom mravljinčenja in s pekočo bolečino,
- boleče spremembe na koži z ali brez nastanka mehurjev.
- upočasnjena rast pri otrocih in mladostnikih.

Če imate hudo obliko katerega od zgoraj navedenih učinkov, **obvestite zdravnika**.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno **na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Imatinib Accord

- Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!
- Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.
- Za pretisne omote iz PVC/PVdC/aluminija
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
- Za pretisne omote iz aluminija/aluminija
Za shranjevanje tega zdravila niso potrebna posebna navodila.
- Ne uporabite škatle, če je poškodovana ali kaže znake, da je bila že odprta.
- Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne potrebujete več, se posvetujte s farmacevtom. Takšni ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Imatinib Accord

- Učinkovina je imatinibijev mesilat.
- Ena 100 mg filmsko obložena tableta zdravila Imatinib Accord vsebuje 100 mg imatiniba (v obliki mesilata).
- Ena 400 mg filmsko obložena tableta zdravila Imatinib Accord vsebuje 400 mg imatiniba (v obliki mesilata).
- Druge sestavine zdravila so mikrokristalna celuloza, krospovidon, hipromeloza 6 cps (E464), magnezijev stearat in brezvoden koloidni silicijev dioksid. Oblogo tablete sestavljajo polivinil alkohol (E1203), smukec (E553b), polietilenglikol (E1521), rumeni železov oksid (E172) in rdeči železov oksid (E172).

Izgled zdravila Imatinib Accord in vsebina pakiranja

Imatinib Accord 100 mg filmsko obložene tablete so rjavooranžne, okrogle, bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjenima oznakama "IM" in "T1" na vsaki strani zareze na eni strani tablete in brez oznake na drugi strani.

Imatinib Accord 400 mg filmsko obložene tablete so rjavooranžne, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete z vtisnjenima oznakama "IM" in "T2" na vsaki strani zareze na eni strani tablete in brez oznake na drugi strani.

Imatinib Accord 100 mg filmsko obložene tablete so na tržišču v škatlah po 20, 60, 120 ali 180 tablet, vendar je možno, da na trgu v vaši državi ni vseh navedenih pakiranj.

Imatinib Accord 100 mg tablete so na voljo tudi v perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek (PVC/ PVdC/aluminij ali aluminij/aluminij) v pakiranjih po 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1, 120 x 1 ali 180 x 1 filmsko obložena tableta.

Imatinib Accord 400 mg filmsko obložene tablete so na tržišču v škatlah po 10, 30 ali 90 tablet, vendar je možno, da na trgu v vaši državi ni vseh navedenih pakiranj.

Imatinib Accord 400 mg tablete so na voljo tudi v perforiranem pretisnem omotu za enkratni odmerek (PVC/ PVdC/aluminij ali aluminij/aluminij) v pakiranjih po 30 x 1, 60 x 1, 90 x 1 filmsko obložena tableta.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Španija

Proizvajalec

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Poljska

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009, Grčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / ES / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / MT /
NL / NO / PL / PT / RO / SE / SI / SK

Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A.E.
Tel: +30 210 74 88 821

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu>.