

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Imatinib medac 100 mg trde kapsule

Imatinib medac 400 mg trde kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Imatinib medac 100 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg imatiniba (v obliki mesilata).

Imatinib medac 400 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 400 mg imatiniba (v obliki mesilata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Imatinib medac 100 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 12,518 mg laktoze monohidrata.

Imatinib medac 400 mg trde kapsule

Ena trda kapsula vsebuje 50,072 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda kapsula

Imatinib medac 100 mg trde kapsule

Oranžen trup in pokrovček, trde kapsule velikosti "3".

Imatinib medac 400 mg trde kapsule

Trup in pokrovček karamelne barve, trde kapsule velikosti „00”.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Imatinib medac je indicirano za zdravljenje

- 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,
- pediatričnih bolnikov s Ph+ KML v kronični fazi po neuspelem zdravljenju z interferonom alfa, ali v pospešeni fazi,
- odraslih in pediatričnih bolnikov s Ph+ KML v 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 $\alpha$  ali z obojim,

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

Učinek imatiniba na izid presaditve kostnega mozga ni raziskan.

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 DFSP. Izkušenj z uporabo imatiniba 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.

Za 400-miligramske in večje odmerke (glejte priporočila za odmerjanje spodaj) je na voljo 400-miligramska (nedeljiva) kapsula.

Predpisani odmerek mora bolnik vzeti peroralno z obrokom in velikim kozarcem vode, da se čim bolj zmanjša tveganje draženja prebavil. Odmere 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 kapsul (n.pr. pediatričnim bolnikom), lahko njihovo vsebino raztopimo v kozarcu navadne mineralne vode ali jabolčnega soka.

### Odmerjanje pri KML pri odraslih bolnikih

Priporočeni odmerek imatiniba za odrasle bolnike v blastni krizi je 600 mg/dan. Blastno krizo opredeljuje  $\geq 30\%$  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 600 mg na največ 800 mg (ki se daje kot 400 mg dvakrat na dan) pri bolnikih 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 naslednjih 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 pediatričnih bolnikih

Odmerjanje za pediatrične bolnike mora temeljiti na telesni površini ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Za pediatrične bolnike s kronično fazo KML oziroma s pospešeno fazo KML je priporočeni odmerek  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  na dan (ne sme preseči celotnega odmerka 800 mg). Pospešena faza je vmesna faza med kronično fazo in nastopom blastne krize; velja za prvi znak odpornosti proti zdravljenju. 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/m<sup>2</sup> dnevno na 570 mg/m<sup>2</sup> (ne sme preseči celotnega odmerka 800 mg) pride v poštev, kadar ni 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 imatiniba pri odraslih bolnikih s Ph+ ALL je 600 mg/dan. Vse faze zdravljenja morajo nadzorovati hematološki strokovnjaki za zdravljenje te bolezni.

Razpored zdravljenja: Na osnovi obstoječih podatkov se je imatinib izkazal kot učinkovito in varno zdravilo, če je bilo pri odraslih bolnikih z novo diagnosticirano Ph+ ALL uporabljeno 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.

Odrasli bolniki z relapsom ali neodzivno Ph+ ALL lahko imatinib kot monoterapijo v odmerku 600 mg/dan prejemajo, dokler ne pride do napredovanja bolezni.

#### Odmerjanje pri Ph+ ALL pri otrocih

Odmerjanje za otroke mora temeljiti na telesni površini (mg/m<sup>2</sup>). Za otroke s Ph+ ALL je priporočeni odmerek 340 mg/m<sup>2</sup> na dan (ne sme preseči celotnega odmerka 600 mg).

#### Odmerjanje pri MDS/MPD pri odraslih bolnikih

Priporočeni odmerek imatiniba 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 bilo mediano trajanje zdravljenja 47 mesecev (24 dni – 60 mesecev).

#### Odmerjanje pri HES/CEL pri odraslih bolnikih

Priporočeni odmerek imatiniba pri 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 DFSP pri odraslih bolnikih

Priporočeni odmerek imatiniba pri bolnikih z DFSP je 800 mg/dan.

#### Prilagoditev odmerjanja zaradi neželenih učinkov pri vseh indikacijah pri odraslih in pediatričnih bolnikih

##### *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 mg na 300 mg ali s 600 mg na 400 mg ali z 800 mg na 600 mg, pri pediatričnih bolnikih pa s 340 mg na 260 mg/m<sup>2</sup>/dan.

#### *Hematološke neželene reakcije*

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

Prilagajanje odmerkov zaradi nevtropenije in trombocitopenije:

| <b>Terapevtska indikacija</b>                                                       | <b>Toksičnost zaradi nevtropenije in trombocitopenije</b>                                              | <b>Sprememba odmerjanja</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HES/CEL (začetni odmerek 100 mg)                                                    | ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l in/ali koncentracija trombocitov < 50 x 10 <sup>9</sup> /l              | 1. Prekinite zdravljenje z imatinibom, dokler ni ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l in koncentracija trombocitov ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l.<br>2. Spet začnite zdravljenje z imatinibom s prejšnjim odmerkom (t.j. tistim pred nastopom resnega neželenega učinka).                                                                                                                                                                                                                                                  |
| kronična faza KML, MDS/MPD (začetni odmerek 400 mg)<br>HES/CEL (pri odmerku 400 mg) | ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l in/ali koncentracija trombocitov < 50 x 10 <sup>9</sup> /l              | 1. Prekinite zdravljenje z imatinibom, dokler ni ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l in koncentracija trombocitov ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l.<br>2. Spet začnite zdravljenje z imatinibom s prejšnjim odmerkom (t.j. tistim pred nastopom resnega neželenega učinka).<br>3. Če se pojav/a ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l in/ali koncentracija trombocitov < 50 x 10 <sup>9</sup> /l ponovi/ta, ponovite točko 1 in spet začnite zdravljenje z imatinibom z zmanjšanim odmerkom 300 mg.                                 |
| kronična faza KML pri pediatričnih bolnikih (ob odmerku 340 mg/m <sup>2</sup> )     | ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l in/ali koncentracija trombocitov < 50 x 10 <sup>9</sup> /l              | 1. Prekinite zdravljenje z imatinibom, dokler ni ANC ≥ 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l in koncentracija trombocitov ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l.<br>2. Spet začnite zdravljenje z imatinibom s prejšnjim odmerkom (t.j. tistim pred nastopom resnega neželenega učinka).<br>3. Če se pojav/a ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l in/ali koncentracija trombocitov < 50 x 10 <sup>9</sup> /l ponovi/ta, ponovite točko 1 in spet začnite zdravljenje z imatinibom z zmanjšanim odmerkom 260 mg/m <sup>2</sup> .                 |
| pospešena faza KML in blastna kriza in Ph+ ALL (začetni odmerek 600 mg)             | <sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l in/ali koncentracija trombocitov < 10 x 10 <sup>9</sup> /l | 1. Preverite, ali je citopenija povezana z levkemijo (aspirat ali biopsija kostnega mozga).<br>2. Če citopenija ni povezana z levkemijo, zmanjšajte odmerek imatiniba na 400 mg.<br>3. Če citopenija vztraja 2 tedna, odmerek zmanjšajte na 300 mg.<br>4. Če citopenija vztraja 4 tedne in še vedno ni povezana z levkemijo, prekinite zdravljenje z imatinibom, dokler ni ANC ≥ 1 x 10 <sup>9</sup> /l in koncentracija trombocitov ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /l, nato spet začnite zdravljenje z odmerkom 300 mg. |

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

#### Posebne skupine bolnikov

*Uporaba v pediatriji:* 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 in DFSP je zelo malo. Pri otrocih ali mladostnikih s HES/CEL ni izkušenj.

Varnost in učinkovitost imatiniba pri otrocih z MDS/MPD, DFSP in HES/CEL, starih manj kot 18 let, v kliničnih preskušanjih nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

*Insuficienca jeter:* Imatinib se presnavlja predvsem v jetrih. Bolniki z blago, zmerno ali težko 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 ULN<br>AST: > ULN (lahko je normalna ali < ULN, če je celotni bilirubin > ULN) |
| zmerna            | celotni bilirubin: > 1,5–3,0 ULN<br>AST: kakršnakoli                                                    |
| težka             | celotni bilirubin: > 3–10 ULN<br>AST: kakršnakoli                                                       |

ULN = zgornja meja normalnih vrednosti, specifična za ustanovo

AST = aspartat-aminotransferaza

*Insuficienca ledvic:* 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 ljudje:* Farmakokinetike imatiniba pri starejših ljudeh 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 ljudeh 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 kapsul, lahko njihovo vsebino raztopimo v kozarcu navadne vode ali jabolčnega soka.

### **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 s proteaznimi inhibitorji, z azolnimi antimikotiki, nekaterimi makrolidi (glejte poglavje 4.5), s substrati CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom (n.pr. ciklosporinom, pimozidom, takrolimusom, sirolimusom, z ergotaminom, diergotaminom, s fentanilom, z alfentanilom, s terfenadinom, borteomibom, z docetakselom, s 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 % zdravila se izloča skozi ledvice. Pri bolnikih z disfunkcijo jeter (blago, zmerno ali težko) je treba skrbno spremljati periferno krvno sliko in jetrne encime (glejte poglavja 4.2, 4.8 in 5.2). Bolniki z GIST imajo lahko jetrne metastaze, zaradi česar lahko pride do okvare 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).

### Reaktivacija hepatitisa B

Reaktivacija hepatitisa B pri bolnikih, ki so kronični prenašalci tega virusa, se je pojavila, potem ko so ti bolniki prejeli zaviralce tirozinske kinaze BCR-ABL1. 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 imatiniba 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 imatiniba, je treba med zdravljenjem in nekaj mesecev po njegovem zaključku skrbno spremljati pojav znakov in simptomov aktivne okužbe z virusom hepatitisa B (glej poglavje 4.8).

### Retenca tekočine

Pri približno 2,5 % bolnikov z na novo diagnosticirano KML, ki so jemali imatinib, so poročali o pojavih težke 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 podpirne in terapevtske ukrepe, če je potrebno. V kliničnih preskušanjih so bili ti učinki pogostejši pri starejših ljudeh 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 celic HES znotraj miokarda je v posameznih primerih ob uvedbi zdravljenja z imatinibom prišlo, v povezavi z degranulacijo celic HES, 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.

### Krvavitev iz prebavil

V študiji pri bolnikih z neoperabilnim in/ali metastatskim GIST so poročali o krvavitvah iz prebavil in iz tumorja (glejte poglavje 4.8). Na podlagi razpoložljivih podatkov niso ugotovili dejavnikov tveganja (n.pr. velikost tumorja, lokacija tumorja, motnje strjevanja krvi), zaradi katerih bi bili ti bolniki izpostavljeni večjemu tveganju za eno od obeh oblik krvavitve. Pri vseh bolnikih je treba upoštevati standardne prakse in postopke za spremljanje in zdravljenje krvavitev, saj sta povečana ožiljenost in nagnjenost h krvavitvam del naravnega in kliničnega poteka GIST.

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).

### 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), proteina, ki veže imatinib, v plazmi. 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 znižati, če ga bolnik ne prenaša dobro (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Dolgotrajno zdravljenje z imatinibom je lahko povezano s klinično pomembnim zmanjšanjem ledvične funkcije. Delovanje ledvic je zato treba oceniti pred začetkom zdravljenja z imatinibom in ga nato skrbno spremljati tekom zdravljenja, še posebno pozorno je treba spremljati bolnike z dejavniki tveganja za poslabšanje ledvične funkcije. Če je ugotovljeno poslabšanje ledvične funkcije, je treba uvesti ustrezne ukrepe in predpisati zdravljenje v skladu s standardnimi smernicami zdravljenja.

### 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. Pri pediatričnih bolnikih, ki prejemajo imatinib, je priporočeno natančno spremljanje njihove rasti (glejte poglavje 4.8).

### Laktoza

Zdravilo Imatinib medac vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

## **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 proteazni inhibitorji, kot so indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azolni antimikotiki, med drugim ketokonazol, itraconazol, pozakonazol, vorikonazol; nekateri makrolidi, n.pr. 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 družine 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 zmanjšajo izpostavljenost imatinibu in s tem potencialno povečajo 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  $AUC_{(0-\infty)}$  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, pimoizidom, takrolimusom, sirolimusom, z ergotaminom, diergotaminom, s fentanilom, z alfentanilom, s terfenadinom, z borteomibom, docetaksel in s kinidinom). 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 zvečanega tveganja krvavitve ob uporabi imatiniba (n.pr. hemoragij) naj bolniki, pri katerih je potrebna antikoagulantna terapija, namesto kumarinskih derivatov, n.pr. varfarina, dobivajo nizkomolekularni ali standardni heparin.

*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, kadar jim damo imatinib.

*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 opazili. 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). Vendar trenutno mehanizem opažene interakcije ni znan. Pri bolnikih po tiroidektomiji, ki prejema levotiroksin in imatinib, je potrebna previdnost.

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 z drugimi kemoterapevtiki potrebna posebna previdnost.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi

Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem 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 Imatinib medac. 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). Vendar učinki izpostavljenosti dojenčka nizkim odmerkom imatiniba niso znani, zato ženske, ki jemljejo imatinib ne smejo dojiti.

### Plodnost

Predklinične študije niso pokazale vpliva na plodnost pri podganjih samcih in samicah (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 se zdravijo z imatinibom in jih skrbi glede njihove plodnosti, 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 vrtoglavost, 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 oblikami raka imajo lahko številna spremljajoča zdravstvena stanja, zaradi katerih je pojav neželenih učinkov težko oceniti zaradi različnih simptomov, ki so povezani z osnovno boleznijo, njenim napredovanjem in sočasnim zdravljenjem s številnimi zdravili.

V kliničnih preskušanjih pri KML so prekinitev dajanja raziskovanega zdravila zaradi neželenih učinkov, povezanih z zdravljenjem, 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 bolnikih z GIST so prekinitev zdravljenja z raziskovanim zdravilom zaradi neželenih učinkov, povezanih z imatinibom, zabeležili pri 4 % bolnikov. Neželeni učinki so bili podobni pri vseh indikacijah, z dvema izjemama. Pri bolnikih s KML je bila mielosupresija izrazitejša kot pri bolnikih z GIST, kar je verjetno posledica osnovne bolezni. V raziskavi bolnikov z neoperabilnim in/ali metastatskim GIST je pri 7 bolnikih (5 %) prišlo do CTC krvavitve stopnje 3/4 (3 bolniki), krvavitve v tumor (3 bolniki) ali obojega (1 bolnik). Tumorska mesta v prebavilih so bili lahko viri krvavitve (glejte poglavje 4.4). Krvavitve iz prebavil in tumorja so lahko resne in včasih življenje ogrožajoče. Z zdravljenjem 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 težki 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 blazno 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.

#### Neželeni učinki, navedeni 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 (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**

| <b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>                                           |                                                                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>občasni:</i>                                                                    | herpes zoster, herpes simpleks, nazofaringitis, pljučnica <sup>1</sup> , sinuzitis, flegmona, okužba zgornjih dihal, gripa, okužba sečil, gastroenteritis, sepsa |
| <i>redki:</i>                                                                      | glivične okužbe                                                                                                                                                  |
| <i>pogostnost neznana:</i>                                                         | reaktivacija hepatitisa B*                                                                                                                                       |
| <b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b> |                                                                                                                                                                  |
| <i>redki:</i>                                                                      | sindrom tumorske lize                                                                                                                                            |
| <i>pogostnost neznana:</i>                                                         | krvavitev iz tumorja/neкроза tumorja*                                                                                                                            |
| <b>Bolezni imunskega sistema</b>                                                   |                                                                                                                                                                  |
| <i>pogostnost neznana:</i>                                                         | anafilaktični šok*                                                                                                                                               |
| <b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>                                        |                                                                                                                                                                  |
| <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                                                                                                                                              |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>                                              |                                                                                                                                                                  |
| <i>pogosti:</i>                                                                    | anoreksija                                                                                                                                                       |
| <i>občasni:</i>                                                                    | hipokaliemija, povečan apetit, hipofosfatemija, zmanjšan apetit, dehidracija, protin, hiperurikemija, hiperkalcemija, hiperglikemija, hiponatriemija             |
| <i>redki:</i>                                                                      | hiperkaliemija, hipomagneziemija                                                                                                                                 |
| <b>Psihiatrične motnje</b>                                                         |                                                                                                                                                                  |
| <i>pogosti:</i>                                                                    | nespečnost                                                                                                                                                       |
| <i>občasni:</i>                                                                    | depresija, zmanjšan libido, anksioznost                                                                                                                          |
| <i>redki:</i>                                                                      | zmedenost                                                                                                                                                        |

|                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Bolezni živčevja</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>zelo pogosti:</i>                                           | glavobol <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>pogosti:</i>                                                | vrtočlavoost, parestezije, motnje okušanja, hipotezije                                                                                                                                                                                                          |
| <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*                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Očesne bolezni</b>                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <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*                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>           |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>občasni:</i>                                                | vrtočlavica, zvonjenje v ušesih, izguba sluha                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Srčne bolezni</b>                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>občasni:</i>                                                | palpitacije, tahikardija, kongestivno popuščanje srca <sup>3</sup> , pljučni edem                                                                                                                                                                               |
| <i>redki:</i>                                                  | aritmija, atrijska fibrilacija, zastoj srca, miokardni infarkt, angina pektoris, perikardialni izliv                                                                                                                                                            |
| <i>pogostnost neznana:</i>                                     | perikarditis*, tamponada srca*                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Žilne bolezni<sup>4</sup></b>                               |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <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*                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>pogosti:</i>                                                | dispneja, krvavitev iz nosu, kašelj                                                                                                                                                                                                                             |
| <i>občasni:</i>                                                | plevralni izliv <sup>5</sup> , 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 <sup>11</sup> *, intersticijska pljučna bolezen*                                                                                                                                                                                    |
| <b>Bolezni prebavil</b>                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>zelo pogosti:</i>                                           | navzea, driska, bruhanje, dispepsija, bolečine v trebuhu <sup>6</sup>                                                                                                                                                                                           |
| <i>pogosti:</i>                                                | flatulenca, napihnjen trebuh, gastroezofagealni refluks, obstipacija, suha usta, gastritis                                                                                                                                                                      |
| <i>občasni:</i>                                                | stomatitis, razjede ustne sluznice, krvavitev iz prebavil <sup>7</sup> , 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)*                                                                                                                                                |
| <b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <i>pogosti:</i>                                                | zvišani jetrni encimi                                                                                                                                                                                                                                           |
| <i>občasni:</i>                                                | hiperbilirubinemija, hepatitis, ikterus                                                                                                                                                                                                                         |
| <i>redki:</i>                                                  | odpoved jeter <sup>8</sup> , nekroza jeter                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>                                |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <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, psoriaza, purpura, hiperpigmentacija kože, bulozne erupcije |

|                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <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) |
| <i>pogostnost neznana:</i>                                   | sindrom palmoplantarne eritrodisestezijske*, lihenoidna keratoza*, lihen planus*, toksična epidermalna nekroliza*, izpuščaj zaradi zdravila z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - <i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i> )*        |
| <b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>zelo pogosti:</i>                                         | mišični spazmi in krči, mišično-skeletne bolečine, vključno z mialgijo <sup>9</sup> , artralgijsko in bolečinami v kosteh <sup>10</sup>                                                                                                                        |
| <i>pogosti:</i>                                              | otekanje sklepov                                                                                                                                                                                                                                               |
| <i>občasni:</i>                                              | okorelost sklepov in mišic                                                                                                                                                                                                                                     |
| <i>redki:</i>                                                | oslabelelost mišic, artritis, rabdomioliza/miopatija                                                                                                                                                                                                           |
| <i>pogostnost neznana:</i>                                   | avaskularna nekroza/nekroza kolka*, zaostajanje v rasti pri otrocih*                                                                                                                                                                                           |
| <b>Bolezni sečil</b>                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>občasni:</i>                                              | bolečina v ledvicah, hematurija, akutna odpoved ledvic, pogostejše odvajanje vode                                                                                                                                                                              |
| <i>pogostnost neznana:</i>                                   | kronična ledvična bolezen                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>občasni:</i>                                              | ginekomastija, erektilna disfunkcija, menoragija, neredne menstrualne krvavitve, motnje spolnih funkcij, boleče bradavice, povečanje dojk, edem skrotuma                                                                                                       |
| <i>redki:</i>                                                | krvavitev v rumeno telesce/krvavitev v ovarijsko cisto                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>       |                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <i>zelo pogosti:</i>                                         | zastajanje tekočine in edemi, utrujenost                                                                                                                                                                                                                       |
| <i>pogosti:</i>                                              | oslabelelost, zvišana telesna temperatura, anasarka, mrazenje, okorelost                                                                                                                                                                                       |
| <i>občasni:</i>                                              | bolečine v prsnem košu, slabo počutje                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Preiskave</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <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>                                                | zvišana vrednost amilaze v krvi                                                                                                                                                                                                                                |

\* 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 najpogostejše poročali pri bolnikih s transformacijo KML in pri bolnikih z GIST. Transformacija KML je stadij bolezni po napredovanju iz kronične faze v pospešeno fazo (AP) ali blastno krizo (BC).
- 2) Pri bolnikih z GIST je bil najpogostejši glavobol.
- 3) Dogodke v zvezi s srcem, vključno s kongestivnim srčnim popuščanjem, so na podlagi enote bolnik-leto pogostejše 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 ter pri bolnikih s transformacijo KML (KML-AP in KML-BC).
- 5) O plevralnem izlivu so pogostejše poročali pri bolnikih z GIST in pri 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 najpogostejše opazovali pri bolnikih z GIST.

- 8) Poročali so o nekaj primerih odpovedi jeter in nekroze jeter s smrtnim izidom.
- 9) V obdobju trženja zdravila so opazali mišično-skeletne bolečine med zdravljenjem z imatinibom ali po prekinitvi zdravljenja.
- 10) Mišično-skeletne bolečine in z njimi povezane dogodke so pogosteje opazali 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.

#### **Opis izbranih neželenih učinkov:**

V zvezi z zaviralci tirozinske kinaze BCR-ABL1 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 (glej poglavje 4.4).

#### 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  $\geq 750$  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 (koncentracija trombocitov  $< 10 \times 10^9/l$ ) 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 opazali citopenije 3. ali 4. stopnje, ki vključuje nevtropenijo, trombocitopenijo in anemijo. Te se običajno pojavijo v prvih nekaj mesecih zdravljenja.

V študiji so pri bolnikih z neoperabilnim/metastatskim GIST poročali o anemiji 3. oziroma 4. stopnje pri 5,4 % oziroma 0,7 % bolnikov in vsaj pri nekaterih od teh bolnikov je bila anemija povezana s krvavitvijo iz prebavil ali tumorja. Nevtropenijo 3. oziroma 4. stopnje so opazili 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 znižanja števila belih krvnih celic in nevtrofilcev je prišlo večinoma v prvih šestih tednih zdravljenja, po tem obdobju pa so bile vrednosti relativno stabilne.

##### *Biokemija*

Pri bolnikih s KML so opazali 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 dvig vrednosti ALT (alanin aminotransferaze) 3. oziroma 4. stopnje opazili pri 6,8 % bolnikov ter dvig vrednosti AST (aspartat aminotransferaze) 3. oziroma 4. stopnje pri 4,8 % bolnikov. Bilirubin se je zvišal za manj kot 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.

#### 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". V različnih obsegih odmerkov so poročali o naslednjih dogodkih:

### Odrasla populacija

Odmerki od 1200 mg do 1600 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 1800 mg do 3200 mg (tudi do 3200 mg na dan 6 dni): oslabelost, mialgija, zvišana kreatin-kinaza, zvišan bilirubin, bolečine v prebavilih.

Odmerek 6400 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 g 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: zaviralec proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01XE01

#### Mehanizem delovanja

Imatinib je majhna molekula in je zaviralec proteinskih kinaz, 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 proteinskih kinaz, 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 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. 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 uravnavano 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. Ni kontroliranih kliničnih preskušanj, ki bi dokazovala klinično koristnost, na primer izboljšanje bolezenskih simptomov ali povečano preživetje.

Opravili so veliko mednarodno odprto nekontrolirano študijo faze II pri bolnikih s KML, s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph+), v fazi blastne krize bolezni. V klinični študiji je bilo 38 % bolnikov starih  $\geq 60$  let, 12 % bolnikov pa je bilo starih  $\geq 70$  let.

Poleg tega so zdravili pediatrične bolnike v dveh študijah faze I in eni študiji faze II.

**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 (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. 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.

#### **Preglednica 2 Odziv pri odraslih bolnikih s KML v klinični študiji**

|                                                                                                                                                                                      | Študija 0102<br>podatki pri 38 mesecih<br>mieloidna blastna kriza<br>(n = 260) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                      | % bolnikov (IZ <sub>95</sub> %)                                                |
| Hematološki odziv <sup>1</sup>                                                                                                                                                       | 31 % (25,2–36,8)                                                               |
| Popoln hematološki odziv (CHR)                                                                                                                                                       | 8 %                                                                            |
| Nobenih znakov levkemije (NEL)                                                                                                                                                       | 5 %                                                                            |
| Vrnitev v kronično fazo (RTC)                                                                                                                                                        | 18 %                                                                           |
| Pomemben citogenetični odziv <sup>2</sup>                                                                                                                                            | 15 % (11,2–20,4)                                                               |
| Popoln odziv<br>(Potrjen <sup>3</sup> ) [95 %-ni interval zaupanja]                                                                                                                  | 7 %<br>(2 %) [0,6–4,4]                                                         |
| Delen                                                                                                                                                                                | 8 %                                                                            |
| <b><sup>1</sup>Kriteriji hematološkega odziva (vsi odzivi morajo biti potrjeni po <math>\geq 4</math> tednih):</b>                                                                   |                                                                                |
| <b>CHR:</b><br>V študiji 0102 [ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , trombociti $\geq 100 \times 10^9/l$ , brez blastov v krvi, BM blasti $< 5$ % in brez obolevnosti zunaj kostnega mozga] |                                                                                |
| <b>NEL:</b> enaki kriteriji kot za CHR, a ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ in trombociti $\geq 20 \times 10^9/l$                                                                           |                                                                                |
| <b>RTC:</b> $< 15$ % blastov v BM in PB, $< 30$ % blastov+promielocitov v BM in PB, $< 20$ % bazofilcev v                                                                            |                                                                                |

PB, brez obolevnosti zunaj kostnega mozga, razen v vranici in jetrih.

BM = kostni mozeg, PB = periferna kri

**<sup>2</sup> Kriteriji citogenetičnega odziva:**

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

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

*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.

*Pediatrični bolniki:* 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/m<sup>2</sup>/dan (n = 5), 340 mg/m<sup>2</sup>/dan (n = 9), 440 mg/m<sup>2</sup>/dan (n = 7) in 570 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/dan brez prekinitve; toksičnih učinkov, zaradi katerih bi zmanjševali odmerjanje, ni bilo. Zdravljenje z imatinibom povzroči hiter odziv pri na novo diagnosticiranih pediatričnih bolnikih z 78 % popolnim hematološkim odzivom 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 delen 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 z medianim 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 mieloično 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 3). 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 3) 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 3 Kemoterapevtske sheme, uporabljene v kombinaciji z imatinibom**

| <b>Študija ADE10</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| predhodna faza                                 | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> peroralno, 1.-5. dan;<br>CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., 3., 4., 5. dan;<br>MTX 12 mg intratekalno, 1. dan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| indukcija remisije                             | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> peroralno, 6.-7., 13.-16. dan;<br>VCR 1 mg i.v., 7. in 14. dan;<br>IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0,5 ur), 7., 8., 14., 15. dan;<br>CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 ura) 1. dan;<br>Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., 22.-25., 29.-32. dan                                                                                                                                                                                   |
| konsolidacijska terapija I, III, V             | MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 ur), 1., 15. dan;<br>6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> peroralno, 1.-20. dan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| konsolidacijska terapija II, IV                | Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 ura), 1.-5. dan;<br>VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 ura), 1.-5. dan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Študija AAU02</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| indukcijsko zdravljenje (novo odkrita Ph+ ALL) | daunorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., 1.-3., 15.-16. dan;<br>VCR skupni odmerek 2 mg i.v., 1., 8., 15., 22. dan;<br>CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., 1., 8. dan;<br>prednizon 60 mg/m <sup>2</sup> peroralno, 1.-7., 15.-21. dan;<br>IDA 9 mg/m <sup>2</sup> peroralno, 1.-28. dan;<br>MTX 15 mg intratekalno, 1., 8., 15., 22. dan;<br>Ara-C 40 mg intratekalno, 1., 8., 15., 22. dan;<br>metilprednizolon 40 mg intratekalno, 1., 8., 15., 22. dan |
| konsolidacija (novo odkrita Ph+ ALL)           | Ara-C 1.000 mg/m <sup>2</sup> /12 ur i.v. (3 ure), 1.-4. dan;<br>mitoksantron 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. 3.-5. dan;<br>MTX 15 mg intratekalno, 1. dan;<br>metilprednizolon 40 mg intratekalno, 1. dan                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Študija ADE04</b>                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| predhodna faza                                 | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> peroralno, 1.-5. dan;<br>CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., 3.-5. dan;<br>MTX 15 mg intratekalno, 1. dan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| indukcijsko zdravljenje I                      | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> peroralno, 1.-5. dan;<br>VCR 2 mg i.v., 6., 13., 20. dan;<br>daunorubicin 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., 6.-7., 13.-14. dan                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| indukcijsko zdravljenje II                     | CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 ura), 26., 46. dan;<br>Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 ura), 28.-31., 35.-38., 42.-45. dan;<br>6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> peroralno, 26.-46. dan                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| konsolidacijsko zdravljenje                    | DEX 10 mg/m <sup>2</sup> peroralno, 1.-5. dan;<br>vindezin 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., 1. dan;<br>MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 ur), 1. dan;<br>etopozid 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 ura) 4.-5. dan;<br>Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 ure, na 12 ur), 5. dan                                                                                                                                                                               |

| <b>Študija AJP01</b>                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| indukcijsko zdravljenje                                                                                                                                                        | CP 1,2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 ure), 1. dan;<br>daunorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 ura), 1.-3. dan;<br>vinkristin 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v., 1., 8., 15., 21. dan;<br>prednizolon 60 mg/m <sup>2</sup> /dan peroralno                                                                                                                           |
| konsolidacijsko zdravljenje                                                                                                                                                    | izmenična kemoterapija: visokoodmerna kemoterapija z MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 ur), 1. dan in Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (na 12 ur), 2.-3. dan, v 4 ciklikih                                                                                                                                                                                    |
| vzdrževanje                                                                                                                                                                    | VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., 1. dan;<br>prednizolon 60 mg/m <sup>2</sup> peroralno, 1.-5. dan                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Študija AUS01</b>                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| indukcijsko-konsolidacijsko zdravljenje                                                                                                                                        | hyper-CVAD shema: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 ure, na 12 ur), 1.-3. dan;<br>vinkristin 2 mg i.v., 4., 11. dan;<br>doksorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 ur), 4. dan;<br>DEX 40 mg/dan 1.-4. in 11.-14. dan, izmenjaje z MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 ur), 1. dan, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 uri, na 12 ur), 2.-3. dan (skupno 8 kur) |
| vzdrževanje                                                                                                                                                                    | VCR 2 mg i.v. mesečno v obdobju 13 mesecev;<br>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: ciklofosfamid; DEX: deksametazon; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopurin; VM26: tenipozid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravensko |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

*Pediatrični bolniki:* V odprto, nerandomizirano, multicentrično študijo 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 imatinibom (340 mg/m<sup>2</sup>/dan) v kombinaciji z intenzivno kemoterapijo po indukcijskem zdravljenju. Bolnikom v kohortah 1-5 so imatinib odmerjali intermitentno, pri čemer je bilo v vsaki nadaljnji kohorti trajanje zdravljenja daljše, začetek zdravljenja z imatinibom pa zgodnejši, tako da je bila v 1. kohorti intenzivnost zdravljenja z imatinibom najnižja, v 5. kohorti pa najvišja (najdaljše trajanje zdravljenja glede na število dni neprekinjenega enkrat dnevnega odmerjanja imatiniba pri prvem poteku kemoterapije). Pri bolnikih v 5. kohorti (n=50) je neprekinjena vsakodnevna izpostavljenost imatinibu 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), ki so prejemale standardno kemoterapijo brez imatiniba (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 bolnikov (40 %) v 5. kohorti so presadili krvotvorne matične celice.

#### **Preglednica 4 Kemoterapevtske sheme, uporabljene v kombinaciji z imatinibom v študiji I2301**

|                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. konsolidacijski blok (3 tedne) | VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): 1.-5. dan<br>ifosfamid (1,8 g/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): 1.-5. dan<br>MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /odmerke vsake 3 ure, x 8 odmerkov/dan, i.v.): 1.-5. dan<br>G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 6.-15. dan oziroma do ANC > 1500 po doseženem najnižjem številu<br>i.t. metotreksat (prilagojen na starost): SAMO 1. dan<br>trojno i.t. zdravljenje (prilagojeno na starost): 8. in 15. dan                  |
| 2. konsolidacijski blok (3 tedne) | metotreksat (5 g/m <sup>2</sup> v času 24 ur, i.v.): 1. dan<br>levkovorin (75 mg/m <sup>2</sup> 36 ur po začetku, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. ali peroralno vsakih 6 ur x 6 odmerkov) iii: 2. in 3. dan<br>trojno i.t. zdravljenje (prilagojeno na starost): 1. dan<br>ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> /odmerke vsakih 12 ur x 4, i.v.): 2. in 3. dan<br>G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 4.-13. dan oziroma do ANC > 1500 po doseženem najnižjem številu |

|                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. reindukcijski blok<br>(3 tedne)                             | VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): 1., 8. in 15. dan<br>DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /dan bolus, i.v.): 1. in 2. dan<br>CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /odmerek vsakih 12 ur x 4 odmerki, i.v.): 3. in 4. dan<br>PEG-ASP (2500 i.e./m <sup>2</sup> , i.m.): 4. dan<br>G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 5.-14. dan oziroma do ANC > 1500 po doseženem najnižjem številu<br>trojno i.t. zdravljenje (prilagojeno na starost): 1. in 15. dan<br>DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dan, peroralno): 1.-7. dan in 15.-21. dan                                                                                                                                                                                                              |
| 1. intenzifikacijski blok<br>(9 tednov)                        | metotreksat (5 g/m <sup>2</sup> v času 24 ur, i.v.): 1. in 15. dan<br>levkovorin (75 mg/m <sup>2</sup> 36 ur po začetku, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. ali peroralno vsakih 6 ur x 6 odmerkov) iii: 2., 3., 16. in 17. dan<br>trojno i.t. zdravljenje (prilagojeno na starost): 1. in 22. dan<br>VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): 22.-26. dan<br>CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): 22.-26. dan<br>MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): 22.-26. dan<br>G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 27.-36. dan oziroma do ANC > 1500 po doseženem najnižjem številu<br>ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , vsakih 12 ur, i.v.): 43. in 44. dan<br>L-ASP (6000 i.e./m <sup>2</sup> , i.m.): 44. dan                         |
| 2. reindukcijski blok<br>(3 tedne)                             | VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): 1., 8. in 15. dan<br>DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /dan bolus, i.v.): 1. in 2. dan<br>CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /odmerek vsakih 12 ur x 4 odmerki, i.v.): 3. in 4. dan<br>PEG-ASP (2500 i.e./m <sup>2</sup> , i.m.): 4. dan<br>G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 5.-14. dan oziroma do ANC > 1500 po doseženem najnižjem številu<br>trojno i.t. zdravljenje (prilagojeno na starost): 1. in 15. dan<br>DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dan, peroralno): 1.-7. dan in 15.-21. dan                                                                                                                                                                                                              |
| 2. intenzifikacijski blok<br>(9 tednov)                        | metotreksat (5 g/m <sup>2</sup> v času 24 ur, i.v.): 1. in 15. dan<br>levkovorin (75 mg/m <sup>2</sup> 36 ur po začetku, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. ali peroralno vsakih 6 ur x 6 odmerkov) iii: 2., 3., 16. in 17. dan<br>trojno i.t. zdravljenje (prilagojeno na starost): 1. in 22. dan<br>VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): 22.-26. dan<br>CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): 22.-26. dan<br>MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): 22.-26. dan<br>G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 27.-36. dan oziroma do ANC > 1500 po doseženem najnižjem številu<br>ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , vsakih 12 ur, i.v.): 43. in 44. dan<br>L-ASP (6000 i.e./m <sup>2</sup> , i.m.): 44. dan                         |
| vzdrževalno zdravljenje<br>(8-tedenski ciklusi)<br>1.-4. cikel | MTX (5 g/m <sup>2</sup> v času 24 ur, i.v.): 1. dan<br>levkovorin (75 mg/m <sup>2</sup> 36 ur po začetku, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. ali peroralno vsakih 6 ur x 6 odmerkov) iii: 2. in 3. dan<br>trojno i.t. zdravljenje (prilagojeno na starost): 1. in 29. dan<br>VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): 1. in 29. dan<br>DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dan, peroralno): 1.-5. dan in 29.-33. dan<br>6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /dan, peroralno): 8.-28. dan<br>metotreksat (20 mg/m <sup>2</sup> /teden, peroralno): 8., 15. in 22. dan<br>VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> i.v.): 29.-33. dan<br>CPM (300 mg/m <sup>2</sup> i.v.): 29.-33. dan<br>MESNA i.v.: 29.-33. dan<br>G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 34.-43. dan |

|                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| vzdrževalno zdravljenje<br>(8-tedenski ciklusi)<br>5. cikel     | obsevanje glave (samo 5. blok)<br>12 Gy v 8 frakcijah za vse bolnike, ki imajo ob postavitvi diagnoze CNS1 in CNS2<br>18 Gy v 10 frakcijah za bolnike, ki imajo ob postavitvi diagnoze CNS3<br>VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): 1. in 29. dan<br>DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dan, peroralno): 1.-5. dan in 29.-33. dan<br>6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /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.)<br>metotreksat (20 mg/m <sup>2</sup> /teden, peroralno): 8., 15., 22., 29., 36., 43. in 50. dan |
| vzdrževalno zdravljenje<br>(8 tedenski ciklusi)<br>6.-12. cikel | VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): 1. in 29. dan<br>DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dan, peroralno): 1.-5. dan in 29.-33. dan<br>6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /dan, peroralno): 1.-56. dan<br>metotreksat (20 mg/m <sup>2</sup> /teden, peroralno): 1., 8., 15., 22., 29., 36., 43. in 50. dan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

G-CSF = rastni dejavnik za granulocite (granulocyte colony stimulating factor), 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-merkaptotetan 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 eni 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 Imatinib medac, 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 Imatinib medac 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 - 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 (razpon 24 dni - 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 (razpon 19 - 60), citogenetični odzivi pa 47 mesecev (razpon 16 - 59). Celotno preživetje je 65 mesecev od postavitve diagnoze (razpon 25 - 234). 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/m<sup>2</sup> 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 $\alpha$  fuzijsko kinazo. FIP1L1-PDGFR $\alpha$  pozitivni so bili še štirje bolniki s HES, ki so jih opisovali v drugih 3 objavljenih poročilih. Vseh 65 bolnikov z dokazano FIP1L1-PDGFR $\alpha$  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 (razpon 13-67 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, mišično-skeletnega/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/m<sup>2</sup> 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 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

temeljlil 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. Pediatrični bolniki so prejeli 400 mg/m<sup>2</sup> dnevno, odmerek je bil pozneje zvečan na 520 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> 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 1000 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 imatiniba 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 (acetaminofen, aciklovir, alopurinol, amfotericin, citarabin, eritromicin, flukonazol, hidroksisečnina, norfloksacin, penicilin V) sta samo eritromicin ( $IC_{50}$  50 µM) in flukonazol ( $IC_{50}$  118 µM) pokazala inhibicijo presnove imatiniba, ki bi bila lahko klinično pomembna (glejte poglavje 4.5).

*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 µmol/l. Največje koncentracije imatiniba v plazmi bolnikov so 2–4 µmol/l, zato je možna inhibicija sočasno uporabljenih zdravil s presnovo, ki poteka preko CYP2D6 in/ali CYP3A4/5. Imatinib ni oviral biotransformacije 5-fluorouracila, je pa zaviral presnovo paklitaksela zaradi kompetitivne inhibicije

CYP2C8 ( $K_i = 34,7 \mu\text{M}$ ). 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  $^{14}\text{C}$ , 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 ponovnem odmerjanju se kinetika imatiniba ni spreminjala, kopičenje pa je bilo pri enem odmerku na dan v stanju dinamičnega ravnovesja 1,5–2,5-kratno.

#### 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 pediatričnih bolnikih

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/m<sup>2</sup> pri pediatričnih bolnikih je dosegel enako izpostavljenost kot odmerek 400 mg oziroma 600 mg pri odraslih bolnikih. Primerjava AUC<sub>(0-24)</sub> 8. dne in 1. dne ob odmerku 340 mg/m<sup>2</sup> 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 prejemajo 260 mg/m<sup>2</sup> enkrat na dan (pri čemer odmerek ne presega 400 mg dnevno) ali 340 mg/m<sup>2</sup> enkrat na dan (pri čemer odmerek ne presega 600 mg dnevno) izpostavljenost imatinibu podobna kot pri odraslih bolnikih, ki prejemajo imatinib v odmerkih 400 mg oziroma 600 mg enkrat na dan.

#### Moteno delovanje organov

Imatinib in njegovi presnovki se skozi ledvice ne izločajo v pomembni meri. Kaže, da je pri bolnikih z blago in zmerno okvarjenim delovanjem 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 sečnina 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 pri koncentraciji 125  $\mu$ g/ml. 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  $\leq 20$  mg/kg tega niso opazili. Pri psu so pri peroralnih odmerkih  $\geq 30$  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  $\leq 20$  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 dnevoma 0 in 4 po skotitvi. Pri potomcih F<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> je bil 15 mg/kg/dan (ena četrtnina največjega odmerka za človeka, ki je 800 mg).

Imatinib je bil teratogen pri podganah, če so ga dobivale med organogenezo v odmerkih  $\geq 100$  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  $\leq 30$  mg/kg niso opazili.

Glede na znane tarčne organe pri odraslih podganah niso v toksikološki študiji razvoja mladih podgan (10.-70. dan po skotitvi) ugotovili novih tarčnih organov. V toksikološki študiji mladih podgan so opazili zakasnitev odprtja nožnice in ločitve prepucija pri povprečni pediatrični izpostavljenosti, ki je bila 0,3 do 2-krat večja od največjega priporočenega odmerka 340 mg/m<sup>2</sup>. Poleg tega so pri mladih živalih (okrog faze odstavljanja od prsi) opazili smrtnost pri izpostavljenosti, približno dvakrat večji od povprečne pediatrične izpostavljenosti, pri največjem priporočenem odmerku 340 mg/m<sup>2</sup>.

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  $\geq 30$  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 klitorisa, 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 pediatričnih bolnikov (na podlagi AUC) pri 340 mg/m<sup>2</sup>/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 pediatričnih bolnikov (na podlagi AUC) pri 340 mg/m<sup>2</sup>/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.

Zdravilna učinkovina imatinib kaže okoljsko tveganje za sedimentne organizme.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

Imatinib medac 100 mg trde kapsule

Vsebina kapsule

krospovidon (tip A)

laktoza monohidrat

magnezijev stearat

Ovojnica kapsule

želatina

rumeni železov oksid (E172)

titanov dioksid (E171)

rdeči železov oksid (E172)

#### Imatinib medac 400 mg trde kapsule

##### Vsebina kapsule

krospovidon (tip A)

laktoza monohidrat

magnezijev stearat

##### Ovojnica kapsule

želatina

rumeni železov oksid (E172)

titanov dioksid (E171)

rdeči železov oksid (E172)

črni železov oksid (E172)

## **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

## **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

## **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

#### Imatinib medac 100 mg trde kapsule

Pretisni omot iz PA-aluminija/PVC/aluminija.

Škatle, ki vsebujejo po 60 trdih kapsul.

#### Imatinib medac 400 mg trde kapsule

Pretisni omot iz PA-aluminija/PVC/aluminija.

Škatle, ki vsebujejo po 30 trdih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje**

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Nemčija

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

Imatinib medac 100 mg trde kapsule  
EU/1/13/876/001

Imatinib medac 400 mg trde kapsule  
EU/1/13/876/002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 25. september 2013

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

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

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), 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. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je na recept 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 rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila 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 tveganj (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).

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

#### **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****KARTONSKA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Imatinib medac 100 mg trde kapsule  
imatinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 100 mg imatiniba (v obliki mesilata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo monohidrat.  
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

60 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

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

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Nemčija

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

EU/1/13/876/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Imatinib medac 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 medac 100 mg trde kapsule  
imatinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

medac GmbH

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****KARTONSKA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Imatinib medac 400 mg trde kapsule

imatinib

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

Ena trda kapsula vsebuje 400 mg imatiniba (v obliki mesilata).

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje laktozo monohidrat.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

30 trdih kapsul

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
peroralna uporaba

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

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

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Nemčija

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

EU/1/13/876/002

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLEVI PISAVI**

Imatinib medac 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 medac 400 mg trde kapsule  
imatinib

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

medac GmbH

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

## Navodilo za uporabo

### Imatinib medac 100 mg trde kapsule Imatinib medac 400 mg trde kapsule imatinib

**Pred začetkom uporabe 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 medac in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Imatinib medac
3. Kako jemati zdravilo Imatinib medac
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Imatinib medac
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### 1. Kaj je zdravilo Imatinib medac in za kaj ga uporabljamo

Imatinib medac 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 medac je zdravilo za odrasle in otroke ter mladostnike:

- **s kronično mieloično levkemijo (KML) v blastni krizi.** 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. Zdravilo Imatinib medac zavira rast teh celic. Blastna kriza je najbolj napredovali stadij te bolezni.
- **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 medac zavira rast teh celic.

#### Zdravilo Imatinib medac je tudi zdravilo za otroke in mladostnike:

- z novo odkrito KML, za katero presaditev kostnega mozga kot zdravilo prve izbire ne pride v poštev;
- s KML v kronični fazi, potem ko odpove zdravljenje z interferonom alfa, ali v pospešeni fazi. Pospešena faza je vmesna faza med kronično fazo in nastopom blastne krize; velja za prvi znak odpornosti proti zdravljenju.

## **Zdravilo Imatinib medac je tudi 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 medac 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 eozinofili. Zdravilo Imatinib medac zavira rast teh celic pri določenih podskupinah teh bolezni.
- **s protuberantnim dermatofibrosarkomom (DFSP).** DFSP je rak podkožnega tkiva, pri katerem se začnejo nenadzorovano razraščati nekatere celice. Zdravilo Imatinib medac 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 medac deluje ali zakaj vam je bilo predpisano to zdravilo, vprašajte zdravnika.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Imatinib medac**

Zdravilo Imatinib medac vam lahko predpiše samo zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem krvnih rakov in solidnih tumorjev.

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

### **Ne jemljite zdravila Imatinib medac:**

- 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 medac.**

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

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Imatinib medac 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 medac 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 kaj od zgoraj navedenega velja za vas, **se še pred jemanjem zdravila Imatinib medac posvetujte s svojim zdravnikom.**

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

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

### **Otroci in mladostniki**

Zdravilo Imatinib medac je namenjeno tudi zdravljenju otrok in mladostnikov s KML. Izkušenj pri otrocih s KML, mlajših od 2 let, ni. Izkušenj pri otrocih in mladostnikih s Ph-pozitivno ALL je malo. Pri nekaterih otrocih in mladostnikih, ki jemljejo zdravilo Imatinib medac, je lahko rast počasnejša od normalne. Zdravnik bo spremljal rast na rednih pregledih.

### **Druga zdravila in zdravilo Imatinib medac**

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, 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 šentjanževko). Nekatera zdravila lahko ob sočasnem jemanju vplivajo na delovanje zdravila Imatinib medac. Lahko povečajo ali zmanjšajo učinek zdravila Imatinib medac in zato bodisi povečajo verjetnost za nastanek neželenih učinkov, bodisi zmanjšajo učinkovitost zdravila Imatinib medac. Zdravilo Imatinib medac 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.
- Uporaba zdravila Imatinib medac v nosečnosti ni priporočena, če to ni nujno potrebno, saj lahko škoduje vašemu otroku. Zdravnik se bo pogovoril z vami o možnih nevarnostih jemanja zdravila Imatinib medac v nosečnosti.
- Ženskam, ki bi lahko zanosile, med zdravljenjem priporočamo uporabo učinkovite kontracepcijske metode.
- Med zdravljenjem z zdravilom Imatinib medac ne dojite, saj so podatki o prehajanju imatiniba v materino mleko omejeni.
- Bolniki, ki jih skrbi glede njihove plodnosti v času zdravljenja z zdravilom Imatinib medac, naj se posvetujejo s svojim zdravnikom.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

V času jemanja zdravila Imatinib medac 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.

### **Zdravilo Imatinib medac vsebuje laktozo monohidrat**

Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih vrst sladkorjev, se obrnite na svojega zdravnika, preden vzamete to zdravilo.

## **3. Kako jemati zdravilo Imatinib medac**

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

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

Ne prenehajte jemati zdravila Imatinib medac, 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 medac jemati**

#### **Uporaba pri odraslih**

Zdravnik vam bo natančno povedal, koliko kapsul zdravila Imatinib medac morate jemati.

Običajni začetni odmerek pri zdravljenju KML v blastni krizi je 600 mg, odmerek jemljite v obliki 6 kapsul po 100 mg (ali 1 kapsule po 400 mg in 2 kapsuli po 100 mg) **enkrat** na dan.

Zdravnik vam lahko predpiše večji ali manjši odmerek, odvisno od tega, kako se odzivate na zdravljenje. Če je vaš dnevni odmerek 800 mg, morate vzeti 1 kapsulo po 400 mg zjutraj in 1 kapsulo po 400 mg zvečer.

- **Če se zdravite zaradi Ph-pozitivne ALL:**  
Začetni odmerek je 600 mg, kar vzamete kot 6 kapsul po 100 mg (ali 1 kapsulo po 400 mg in 2 kapsuli po 100 mg) **enkrat** na dan.
- **Če se zdravite zaradi MDS/MPD:**  
Začetni odmerek je 400 mg, kar vzamete kot 1 kapsulo po 400 mg **enkrat** na dan.
- **Če se zdravite zaradi HES/CEL:**  
Začetni odmerek je 100 mg, kar vzamete kot 1 kapsulo po 100 mg **enkrat** na dan. Vaš zdravnik se lahko odloči za zvišanje odmerka na 400 mg, kar vzamete kot 1 kapsulo 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 1 kapsulo po 400 mg zjutraj in 1 kapsulo po 400 mg zvečer.

#### **Uporaba pri otrocih in mladostnikih**

Zdravnik vam bo povedal, koliko kapsul zdravila Imatinib medac dajte svojemu otroku. Potrebna količina zdravila Imatinib medac bo odvisna od otrokovega stanja, telesne mase in višine. Celotni dnevni odmerek pri otrocih in mladostnikih ne sme preseči 800 mg pri KML in 600 mg pri Ph-pozitivni ALL. Otroku 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 medac**

- **Zdravilo Imatinib medac vzemite z obrokom hrane.** Tako boste lažje preprečili težave z želodcem, do katerih pride pri jemanju zdravila Imatinib medac.
- **Kapsule pogoltnite cele z velikim kozarcem vode.** Kapsul ne odpirajte in ne mečkajte, razen v primeru težav s požiranjem (na primer pri otroku).
- Če kapsul ne morete pogoltniti, jih lahko odprete in vsebino zmešate v kozarec navadne mineralne vode ali jabolčnega soka.
- Če ste noseči ali bi lahko zanosili in odpirate kapsule za svoje otroke ali kakega drugega bolnika, ki ne more požirati, ravnajte pri odpiranju kapsule z vsebino pazljivo in se izogibajte stiku zdravila z očmi preko rok ali vdihavanju zdravila. Takoj po odpiranju kapsul si umijte roke.

#### **Koliko časa jemati zdravilo Imatinib medac**

Zdravilo Imatinib medac jemljite vsak dan, dokler vam zdravnik ne naroči, da ga prenehajte jemati.

#### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Imatinib medac, kot bi smeli**

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

#### **Če ste pozabili vzeti zdravilo Imatinib medac**

- 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** (lahko prizadenejo več kot 1 bolnika od 10 bolnikov) **ali pogosti** (lahko prizadenejo do 1 bolnika od 10 bolnikov):

- hitro pridobivanje telesne mase; zaradi zdravila Imatinib medac 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 medac vam lahko zmanjša število belih krvnih celic, zato lahko lažje pride do okužbe,
- nepričakovana krvavitev ali modrica (ne da bi se prej poškodovali).

**Občasni** (lahko prizadenejo do 1 bolnika od 100 bolnikov) **ali redki** (lahko prizadenejo do 1 bolnika 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, krvavitve v očeh,
- bolečine v kolkih ali težave pri hoji,
- 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 kalcija ter nizko vrednostjo fosforja v krvi).

**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 ledvična bolezen.

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

**Drugi neželeni učinki lahko vključujejo:**

**Zelo pogosti** (lahko prizadenejo več kot 1 bolnika 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 medac ali po prenehanju jemanja zdravila,
- otekanje, na primer otekline okrog gležnjev ali oči,
- povečanje telesne mase.

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

**Pogosti** (lahko prizadene do 1 bolnika 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, mrazene ali nočno znojenje.

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

**Pogostnost neznana** (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov):

- rdečina in/ali otekanje dlani in podplatov, lahko z občutkom mravljinčenja in s pekočo bolečino,
- upočasnjena rast pri otrocih in mladostnikih,
- ponovitev (reaktivacija) okužbe s hepatitisom B, če ste imeli hepatitis B v preteklosti (okužba jeter).

Če imate težko 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 medac

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na pretisnem omotu in škatli poleg oznake EXP.

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je škatla 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 uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Imatinib medac

- Učinkovina je imatinib (v obliki mesilata).  
Ena 100-miligramska trda kapsula zdravila Imatinib medac vsebuje 100 mg imatiniba (v obliki mesilata).  
Ena 400-miligramska trda kapsula zdravila Imatinib medac vsebuje 400 mg imatiniba (v obliki mesilata).
- Druge sestavine zdravila so krospovidon (tip A), laktoza monohidrat, magnezijev stearat.  
Ovojnico kapsule za 100 mg kapsulo sestavljajo želatina, rumeni železov oksid (E172), titanov dioksid (E171) in rdeči železov oksid (E172).  
Ovojnico kapsule za 400 mg kapsulo sestavljajo želatina, rumeni železov oksid (E172), titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172) in črni železov oksid (E172).

### Izgled zdravila Imatinib medac in vsebina pakiranja

Imatinib medac 100 mg trde kapsule so želatinske kapsule velikosti "3" z oranžnim trupom in pokrovčkom.

Imatinib medac 400 mg trde kapsule so želatinske kapsule velikosti "00" s trupom in pokrovčkom karamelne barve.

Imatinib medac 100 mg kapsule so na voljo v kartonskih škatlah, ki vsebujejo po 60 kapsul v pretisnem omotu.

Imatinib medac 400 mg kapsule so na voljo v kartonskih škatlah, ki vsebujejo po 30 kapsul v pretisnem omotu.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

### Izdelovalca

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

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<http://www.ema.europa.eu>

Zdravilo nima več dovoljenja za promet