

## REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

IMATIS 100 mg filmom obložene tablete  
IMATIS 400 mg filmom obložene tablete

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

#### Aktivna supstanca:

IMATIS 100 mg filmom obložene tablete: Jedna filmom obložena tableta sadrži 119,50 mg imatinib mesilata što odgovara 100 mg imatiniba.

IMATIS 400 mg filmom obložene tablete: Jedna filmom obložena tableta sadrži 478,00 mg imatinib mesilata što odgovara 400 mg imatiniba.

#### Pomoćne supstance:

Za potpuni popis pomoćnih supstanci vidjeti poglavlje 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta

IMATIS 100 mg filmom obložena tableta: Jako tamnožuta do smeđkasto-narandžasta, okrugla, bikonveksna filmom obložena tableta sa urezom na jednoj strani.

IMATIS 400 mg filmom obložena tableta: Jako tamnožuta do smeđkasto-narandžasta, ovalna filmom obložena tableta.

### KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

IMATIS je indiciran za liječenje:

- odraslih i pedijatrijskih bolesnika sa novodijagnosticiranom hroničnom mijeloidnom leukemijom (CML) pozitivnom na Philadelphia (Ph+) hromosom (bcr-abl) kod kojih se presađivanje koštane srži ne smatra prvom linijom liječenja.
- odraslih i pedijatrijskih bolesnika s Ph+ CML-om u hroničnoj fazi, nakon neuspjelog liječenja interferonom alfa, ili u ubrzanju fazi ili u blastičnoj krizi.
- odraslih i pedijatrijskih bolesnika s novodijagnosticiranom akutnom limfoblastičnom leukemijom s pozitivnim Philadelphia kromosomom (Ph+ ALL), uz hemoterapiju.
- odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim Ph+ ALL-om u obliku monoterapije.
- odraslih bolesnika s mijelodisplastičnim/mijeloproliferativnim bolestima (MDS/MPD) povezanim sa preraspodjelom gena za receptor trombocitnog faktora rasta (PDGFR).
- odraslih bolesnika s uznapredovalim hipereozinofilnim sindromom (HES) i/ili hroničnom eozinofilnom leukemijom (CEL) s FIP1L1-PDGFR $\alpha$  preraspodjelom.

Efekat imatiniba na ishod presađivanja koštane srži nije utvrđen.

IMATIS je indiciran za:

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

Kod odraslih i pedijatrijskih bolesnika, djelotvornost imatiniba se zasniva na ukupnim hematološkim i citogenetskim stopama odgovora i preživljavanju bez napredovanja bolesti kod bolesnika sa CML-om, na hematološkim i citogenetskim stopama odgovora bolesnika sa Ph+ ALL-om i MDS/MPD-om, na hematološkom odgovoru bolesnika sa HES/CEL-om i na objektivnom kliničkom odgovoru kod odraslih bolesnika s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om i DFSP-om te na trajanju preživljavanja bez recidiva kod adjuvantno liječenog GIST-a. Iskustvo s imatinibom kod bolesnika s MDS/MPD-om povezanim s preraspodjelom gena za PDGFR je vrlo ograničeno (vidjeti poglavlje 5.1).

Osim za novodijagnosticiranu CML u hroničnoj fazi, ne postoje kontrolisana klinička ispitivanja koja pokazuju kliničku korist ili porast preživljavanja kod ovih bolesti.

#### **4.2. Doziranje i način primjene**

Terapiju, prema potrebi, treba započeti ljekar sa iskustvom u liječenju bolesnika s malignim hematološkim bolestima i malignim sarkomima.

Za doze osim 400 mg i 800 mg (vidjeti niže navedenu preporuku doziranja) tablete od 100 mg mogu se prepoloviti.

Za doze od 400 mg i više (vidjeti niže navedenu preporuku doziranja) dostupne su tablete od 400 mg (nedjeljive).

Propisana doza se treba primijeniti oralno, uz jelo s velikom čašom vode, kako bi se na najmanju mjeru svela moguća iritacija probavnog sistema. Doze od 400 mg do 600 mg treba primijeniti jedanput na dan, a dnevna doza od 800 mg se treba primijeniti u podijeljenoj dozi od 400 mg dvaput na dan, ujutro i navečer.

Bolesnicima koji ne mogu progutati filmom obložene tablete, tablete se mogu otopiti u čaši negazirane vode ili soka od jabuke. Potreban broj tableta treba staviti u odgovarajuću količinu napitka (oko 50 ml za tabletu od 100 mg, a 200 ml za tabletu od 400 mg) i promiješati kašikom. Suspenziju treba primijeniti odmah nakon potpunog raspada tablete(a).

#### Doziranje za odrasle bolesnike s CML-om

Za odrasle bolesnike u hroničnoj fazi CML preporučena doza IMATIS-a iznosi 400 mg/dan. Hronična faza CML definirana je tako da moraju biti ispunjeni svi sljedeći kriteriji: < 15% blasta u krvi i koštanoj srži, < 20% bazofila u perifernoj krvi, > 100 x 10<sup>9</sup> /l trombocita.

Za odrasle bolesnike u ubrzanj fazi preporučena doza IMATIS-a iznosi 600 mg/dan. Ubrzana faza se definira prisutnošću bilo kojeg od sljedećih kriterija: ≥ 15% blasta, ali < 30% u krvi ili koštanoj srži, ≥ 30% blasta plus promijelocita u krvi ili koštanoj srži (što daje < 30% blasta), ≥ 20% bazofila u perifernoj krvi, < 100 x 10<sup>9</sup> /l trombocita nevezano uz terapiju.

Za odrasle bolesnike u blastičnoj krizi preporučena dnevna doza IMATIS-a iznosi 600 mg/dan.

Blastična kriza se definira kao postotak blasta u krvi ili u koštanoj srži ≥30%, ili ekstramedularna bolest, osim hepatosplenomegalije.

Trajanje liječenja: u kliničkim je ispitivanjima liječenje imatinibom trajalo do progresije bolesti. Efekat prestanka liječenja nakon postizanja kompletnog citogenetskog odgovora nije ispitivan.

Povećanje doze sa 400 mg na 600 mg ili 800 mg kod bolesnika s hroničnom fazom bolesti ili sa 600 mg do maksimalno 800 mg (podijeljeno u dvije doze po 400 mg na dan) kod bolesnika sa ubrzanom fazom ili u blastičnoj krizi se, u odsustvu teških neželjenih dejstava lijeka i teškog oblika neutropenije ili trombocitopenije nepovezane sa leukemijom, može se razmotriti u sljedećim slučajevima: napredovanje bolesti (u bilo kojem trenutku); nepostizanje zadovoljavajućeg hematološkog odgovora nakon najmanje tri mjeseca liječenja; nepostizanje zadovoljavajućeg citogenetskog odgovora nakon 12 mjeseci terapije ili gubitak prethodno postignutog hematološkog i/ili citogenetskog odgovora. Bolesnike treba nakon povećanja doze pomno pratiti jer uz više doze postoji mogućnost za povećanu učestalost neželjenih dejstava.

#### Doziranje kod djece sa CML-om

Doziranje kod djece treba se zasnivati na veličini površine tijela (mg/m<sup>2</sup>). Doza od 340 mg/m<sup>2</sup> dnevno se preporučuje za djecu u hroničnoj fazi CML-a i uznapredovaloj fazi CML-a (ukupna doza ne smije premašiti 800 mg). Terapija se može primjenjivati kao doza koja se daje jednom dnevno ili se dnevna doza može podijeliti na dvije primjene- jedna ujutro, a jedna navečer. Trenutne preporuke doziranja zasnovane su na malom broju pedijatrijskih bolesnika (vidjeti poglavlja 5.1. i 5.2.) Ne postoji iskustvo sa liječenjem djece mlađe od 2 godine.

Povećanje doze sa 340 mg/m<sup>2</sup> dnevno na 570 mg/m<sup>2</sup> dnevno (ukupna doza ne smije premašiti 800 mg) može se razmotriti kod djece u sljedećim okolnostima u odsustvu teških neželjenih dejstava ili teške neutropenije i trombocitopenije koje nisu povezane s leukemijom: progresija bolesti (u bilo kojem trenutku), neuspjeh u postizanju zadovoljavajućeg hematološkog odgovora nakon najmanje tri mjeseca liječenja, neuspjeh u postizanju citogenetskog odgovora nakon 12 mjeseci liječenja ili gubitak ranije postignutog hematološkog i/ili citogenetskog odgovora. Bolesnike treba nakon povećanja doze pomno pratiti jer uz više doze postoji mogućnost za povećanu učestalost neželjenih dejstava.

#### Doziranje kod odraslih bolesnika s Ph+ ALL-om

Za odrasle bolesnike s Ph+ ALL preporučena doza IMATIS-a iznosi 600 mg/dan. Hematolozi uključeni u liječenje ove bolesti moraju nadzirati terapiju kroz sve faze liječenja.

Plan liječenja: na osnovu postojećih podataka, imatinib se pokazao djelotvornim i sigurnim kada se primijenio u dozi od 600 mg/dan u kombinaciji s hemoterapijom u indukcijskoj fazi te u konsolidacijskoj fazi i fazi održavanja hemoterapije (vidjeti poglavlje 5.1) kod odraslih bolesnika s novodijagnosticiranom Ph+ ALL. Trajanje terapije imatinibom može se razlikovati s obzirom na odabrani program liječenja, no općenito se može reći da su se dužom izloženošću imatinibom dobivali bolji rezultati.

Monoterapija IMATIS-om u dozi od 600 mg/dan kod odraslih bolesnika s recidivirajućim ili refraktornim Ph+ ALL je sigurna i djelotvorna i može se primjenjivati sve dok ne nastupi progresija bolesti.

#### Doziranje za Ph+ ALL u djece

Kod djece se doziranje treba zasnivati na površini tijela (mg/m<sup>2</sup>). Doza od 340 mg/m<sup>2</sup> dnevno preporučuje se za djecu s Ph+ ALL (ne premašivati ukupnu dozu od 600 mg).

#### Doziranje kod bolesnika s MDS/MPD-om

Preporučena doza IMATIS-a za odrasle bolesnike s MDS/MPD-om je 400 mg/dan.

Trajanje liječenja: u jedinom kliničkom ispitivanju koje je dosad provedeno, liječenje imatinibom trajalo je do nastupa progresije bolesti (vidjeti poglavlje 5.1). U vrijeme analize podataka, prosječno trajanje liječenja iznosilo je 47 mjeseci (24 dana - 60 mjeseci).

#### Doziranje za bolesnike sa HES/CEL-om

Preporučena doza IMATIS-a za odrasle bolesnike sa HES/CEL-om je 100 mg dnevno.

Povećanje doze sa 100 mg na 400 mg se može razmotriti u odsustvu neželjenih dejstava, ako se pregledom utvrdi nezadovoljavajući odgovor na liječenje.

Liječenje treba nastaviti sve dok bolesnik ima koristi od terapije.

#### Doziranje za GIST

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

Postoje ograničeni podaci o efektu povećanja doze sa 400 mg na 600 mg ili 800 mg u bolesnika u kojih pri nižoj dozi dolazi do progresije bolesti (vidjeti poglavlje 5.1).

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

Za adjuvantno liječenje odraslih bolesnika nakon resekcije GIST-a, preporučena doza imatiniba iznosi 400 mg/dan. Do sada nije utvrđeno optimalno trajanje liječenja. Trajanje liječenja u kliničkom ispitivanju koje je potvrdilo ovu indikaciju bilo je 36 mjeseci (vidjeti poglavlje 5.1).

#### Doziranje kod bolesnika s DFSP-om

Preporučena doza IMATIS-a za odrasle bolesnike s DFSP-om je 800 mg/dan.

#### Prilagođavanje doze zbog neželjenih dejstava

##### *Nehematološka neželjena dejstva*

Ukoliko se prilikom primjene IMATIS-a razvije teško nehematološko neželjeno dejstvo, liječenje treba prekinuti dok se događaj ne razriješi. Nakon toga se liječenje može nastaviti ovisno o težini događaja u početku.

Ukoliko se javi povećanje bilirubina > 3 x institucionalne gornje granice normale (IULN) ili jetrenih transaminaza > 5 x IULN vrijednosti, potrebno je prekinuti liječenje IMATIS-om dok se nivo bilirubina ne vrati do < 1,5 x IULN vrijednosti a nivo transaminaza do < 2,5 x IULN vrijednosti. Tada se liječenje IMATIS-om može nastaviti uz sniženu dnevnu dozu. Kod odraslih se doza treba smanjiti sa 400 mg na 300 mg ili sa 600 mg na 400 mg, ili sa 800 mg na 600 mg, a kod djece sa 340 mg/m<sup>2</sup> dnevno na 260 mg/m<sup>2</sup> dnevno.

##### *Hematološka neželjena dejstva*

U slučaju teške neutropenije i trombocitopenije potrebno je smanjiti dozu ili prekinuti liječenje, kao što je prikazano u tabeli ispod.

#### Prilagođavanje doze zbog neutropenije i trombocitopenije:

HES/CEL (početna doza 100 mg)	ANC < 1.0 x 10 <sup>9</sup> /l i/ili	1. Prekinuti liječenje IMATIS-om dok ANC ne bude ≥ 1.5 x 10 <sup>9</sup> /l i trombociti ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l
----------------------------------	---	--

	trombociti < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	2. Ponovo nastaviti liječenje IMATIS-om uz prijašnju dozu (tj. prije teškog neželjenog dejstva)
Hronična faza CML, MDS/MPD i GIST (početna doza 400 mg)  HES/CEL (pri dozi od 400 mg)	ANC < 1.0 x 10 <sup>9</sup> /l i/ili trombociti < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Prekinuti liječenje IMATIS-om dok ANC ne bude ≥ 1.5 x 10 <sup>9</sup> /l i trombociti ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l 2. Ponovo nastaviti liječenje IMATIS-om uz prijašnju dozu (tj. prije teškog neželjenog dejstva) 3. U slučaju da vrijednost ANC ponovo bude < 1.0 x 10 <sup>9</sup> /l i/ili broj trombocita bude < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, ponoviti korak 1 i nastaviti liječenje IMATIS-om smanjenom dozom od 300 mg.
Pedijatrijski bolesnici u hroničnoj fazi CML-a (pri dozi od 340 mg/m <sup>2</sup> )	ANC < 1.0 x 10 <sup>9</sup> /l i/ili trombociti < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Prekinuti liječenje IMATIS-om dok ANC ne bude ≥ 1.5 x 10 <sup>9</sup> /l i trombociti ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l 2. Ponovo nastaviti liječenje IMATIS-om uz prijašnju dozu (tj. prije teškog neželjenog dejstva) 3. U slučaju da vrijednost ANC ponovo bude < 1.0 x 10 <sup>9</sup> /l i/ili broj trombocita bude < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, ponoviti korak 1 i nastaviti liječenje IMATIS-om smanjenom dozom od 260 mg/m <sup>2</sup> .
Ubrzana faza CML i blastična kriza te Ph+ ALL (početna doza od 600 mg)	<sup>a</sup> ANC < 0.5 x 10 <sup>9</sup> /l i/ili trombociti < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Provjeriti da li je citopenija povezana sa leukemijom (aspiracijom ili biopsijom koštane srži). 2. Ako citopenija nije povezana sa leukemijom, smanjiti dozu IMATIS-a na 400 mg. 3. Ukoliko citopenija potraje 2 sedmice, dozu dodatno smanjiti na 300 mg. 4. Ukoliko citopenija potraje 4 sedmice i još uvijek nije povezana sa leukemijom, prekinuti primjenu IMATIS-a dok vrijednost ANC ponovo ne bude ≥ 1.0 x 10 <sup>9</sup> /l i broj trombocita bude ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /l, i nastaviti liječenje dozom od 300 mg.
Pedijatrijski bolesnici s CML-om u ubrzanj fazi i u blastičnoj krizi (početna doza 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> ANC < 0.5 x 10 <sup>9</sup> /l i/ili trombociti < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Provjeriti da li je citopenija povezana sa leukemijom (aspiracijom ili biopsijom koštane srži). 2. Ako citopenija nije povezana sa leukemijom, smanjiti dozu IMATIS-a na 260 mg/m <sup>2</sup> . 3. Ukoliko citopenija potraje 2 sedmice, dozu dodatno smanjiti na 200 mg/m <sup>2</sup> . 4. Ukoliko citopenija potraje 4 sedmice i još uvijek nije povezana sa leukemijom, prekinuti primjenu IMATIS-a dok vrijednost ANC ponovo ne bude ≥ 1.0 x 10 <sup>9</sup> /l i broj trombocita bude ≥ 20 x 10 <sup>9</sup> /l, i nastaviti liječenje dozom od 200 mg/m <sup>2</sup> .
DFSP (pri dozi od 800 mg)	ANC < 1.0 x 10 <sup>9</sup> /l i/ili trombociti < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	1. Prekinuti liječenje IMATIS-om dok ANC ne bude ≥ 1.5 x 10 <sup>9</sup> /l i trombociti ≥ 75 x 10 <sup>9</sup> /l 2. Ponovo nastaviti liječenje IMATIS-om uz dozu od 600 mg. 3. U slučaju da vrijednost ANC ponovo bude

		< 1.0 x 10 <sup>9</sup> /l i/ili broj trombocita bude < 50 x 10 <sup>9</sup> /l, ponoviti korak 1 i nastaviti liječenje IMATIS-om dozom smanjenom na 400 mg.
ANC = apsolutni broj neutrofila <sup>a</sup> javlja se nakon bar jednog mjeseca liječenja		

#### Dodatni podaci o posebnim populacijama

##### ***Pedijatrijska populacija***

Ne postoji iskustvo o primjeni imatiniba kod djece sa CML-om mlađe od 2 godine i sa Ph+ALL-om mlađe od 1 godine (vidjeti poglavlje 5.1.). Postoji ograničeno iskustvo o primjeni IMATIS-a kod djece sa MDS/MPD-om, DFSP-om, GIST-om i HES/CEL-om.

Tokom kliničkih ispitivanja nije utvrđena sigurnost primjene i djelotvornost imatiniba kod djece s MDS/MPD-om, DFSP-om, GIST-om i HES/CEL-om koja su mlađa od 18 godina. Trenutno dostupni objavljeni podaci sažeti su u poglavlju 5.1, ali se ne može dati preporuka za doziranje.

**Poremećaj funkcije jetre:** Imatinib se uglavnom metabolizira kroz jetru. Pacijentima sa blagim, umjerenim ili teškim poremećajem funkcije jetre treba dati najmanju preporučenu dozu od 400 mg dnevno. Doza se može smanjiti ukoliko je bolesnik ne podnosi (vidjeti poglavlja 4.4, 4.8. i 5.2.).

Klasifikacija poremećaja funkcije jetre:

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

ULN = institucionalna gornja granica normale

AST = aspartat-aminotransferaza

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

**Stariji bolesnici:** Farmakokinetika imatiniba nije posebno ispitivana kod starijih bolesnika. U kliničkim ispitivanjima koja su uključivala preko 20% bolesnika starosti od 65 godina i više nisu zapažene značajne farmakokinetičke razlike vezane za godine kod odraslih bolesnika. Za starije osobe nije potrebna posebna preporuka doziranja.

#### **4.3. Kontraindikacije**

Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u poglavlju 6.1.

#### **4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza prilikom upotrebe**

Kada se imatinib istovremeno primjenjuje sa drugim lijekovima, postoji mogućnost interakcija lijekova. Opaziti je potreban pri primjeni imatiniba s inhibitorima proteaza, azolskim antifungalnim lijekovima, određenim makrolidima (vidjeti poglavlje 4.5), CYP3A4 supstratima s uskim terapijskim indeksom (npr. ciklosporini, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, borteomib, docetaksel, kinidin) ili varfarinom i ostalim kumarinskim derivatima (vidjeti poglavlje 4.5). Istovremenom primjenom imatiniba i lijekova koji induciraju CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital i *Hypericum perforatum*, odnosno kantaron), može se značajno smanjiti izloženost imatinibu, što potencijalno povećava rizik od neuspjeha liječenja. Stoga treba izbjegavati istovremenu primjenu jakih induktora CYP3A4 i imatiniba (vidjeti poglavlje 4.5).

#### Hipotireoza

Tokom liječenja imatinibom prijavljeni su klinički slučajevi hipotireoze kod bolesnika sa tireoidektomijom koji primaju zamjensku terapiju levotiroksinom (vidjeti poglavlje 4.5). Kod ovih bolesnika potrebno je pažljivo pratiti nivoe tireostimulirajućeg hormona (TSH).

#### Hepatotoksičnost

Imatinib se uglavnom metabolizira u jetri, a samo 13% se izlučuje putem bubrega. Kod bolesnika sa poremećajem funkcije jetre (blagi, umjereni ili teški), potrebno je pažljivo pratiti perifernu krvnu sliku i jetrene enzime (vidjeti poglavlja 4.2., 4.8 i 5.2.). Potrebno je napomenuti da bolesnici s GIST-om mogu imati metastaze u jetri, koje bi mogle dovesti do oštećenja funkciju jetre.

Pri liječenju imatinibom zabilježeni su slučajevi oštećenja jetre, uključujući zatajenje jetre i nekrozu jetre. Kada se imatinib kombinovao s režimima visokih doza hemoterapije, otkrivena je povećana učestalost ozbiljnih jetrenih reakcija. Funkciju jetre treba pažljivo pratiti u slučajevima u kojima se imatinib kombinuje s režimima hemoterapije za koje se zna da su povezani s poremećajem funkcije jetre (vidjeti poglavlja 4.5 i 4.8).

#### Retencija tečnosti

Pojava teške retencije tečnosti (pleuralni izljev, edem, plućni edem, ascites, površinski edem) zabilježena je kod približno 2.5% bolesnika sa novodijagnosticiranim CML-om koji uzimaju imatinib. Zbog toga se naročito preporučuje da se pacijenti redovno vagaju. Neočekivani nagli porast tjelesne težine je potrebno pažljivo ispitati i, ukoliko je potrebno, poduzeti odgovarajuće suportivne i terapijske mjere. U kliničkim ispitivanjima postojala je povećana učestalost tih događaja kod starijih bolesnika i kod onih koji su ranije bolovali od bolesti srca. Zato je neophodan oprez kod bolesnika s poremećenom srčanom funkcijom.

#### Bolesnici sa bolestima srca

Bolesnike sa bolestima srca, faktorima rizika za zatajenje srca ili zatajenjem bubrega u anamnezi bi trebalo pažljivo nadgledati, te svakog bolesnika sa znakovima ili simptomima koji ukazuju na zatajenje srca ili bubrega bi trebalo pregledati i liječiti.

Kod bolesnika s hipereozinofilnim sindromom (HES) s okultnom infiltracijom miokarda HES ćelijama zabilježeni su izolirani slučajevi kardiogenog šoka/disfunkcije lijeve komore, povezanih s degranulacijom HES ćelija koja je bila povezana s početkom liječenja imatinibom.

Ovo stanje bilo je reverzibilno uz primjenu sistemskih steroida, provedenih cirkulacijskih suportivnih mjera uz privremen prekid terapije imatinibom. Kako su uz primjenu imatiniba zabilježene manje česta srčana neželjena dejstva, prije početka njegove primjene potrebno je pažljivo ocijeniti omjer između rizika i koristi od liječenja imatinibom kod bolesnika s HES/CEL-om.

Mijelodisplastične/mijeloproliferativne bolesti s preraspodjelom PDGFR gena mogu biti povezane s visokim nivoima eozinofila. Zato prije primjene imatiniba bolesnicima s HES/CEL-om i s MDS/MPD-om povezanim s visokim nivoima eozinofila potrebno je razmisliti o kardiološkom pregledu, uz obavljanje ehokardiograma i određivanje serumskog troponina. Ako bilo koji od tih nalaza odstupa, potrebno je razmotriti kardiološko praćenje i profilaktičku primjenu sistemskih steroida (1-2 mg/kg) tokom jedne do dvije sedmice istovremeno s primjenom imatiniba.

#### Gastrointestinalna krvarenja

U ispitivanju bolesnika s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om zabilježena su krvarenja u probavnom sistemu i intratumorska krvarenja (vidjeti poglavlje 4.8). Na osnovu dostupnih podataka nije bilo moguće odrediti faktore predispozicije (npr. veličina tumora, lokacija tumora, poremećaji zgrušavanja krvi) koji bi upućivali na veći rizik od jedne ili druge vrste krvarenja kod bolesnika s GIST-om. Budući da su povećana prokrvljenost i sklonost krvarenju sastavni dio prirode i kliničkog toka GIST-a, kod svih bolesnika treba provoditi standardnu praksu i postupke za kontrolu i liječenje krvarenja.

Nadalje, kod bolesnika sa CML-om, ALL-om i drugim bolestima (vidjeti poglavlje 4.8.), nakon stavljanja imatiniba u promet zabilježena je gastrična antralna vaskularna ektazija (GAVE), rijedak oblik gastrointestinalnog krvarenja. U slučajevima kada je to potrebno, može se razmotriti prekid terapije imatinibom.

#### Sindrom lize tumora

Zbog moguće pojave sindroma lize tumora (TLS), prije početka liječenja imatinibom preporučuje se liječenje klinički značajne dehidracije i visokih nivoa mokraćne kiseline (vidjeti poglavlje 4.8).

#### Ponovna aktivacija hepatitisa B

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

#### Fototoksičnost

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

#### Trombotična mikroangiopatija

Inhibitori BCR-ABL tirozin kinaze (TKI-jevi) povezani su s trombotičnom mikroangiopatijom (TMA), uključujući izvještaje o pojedinačnom slučaju za imatinib (vidjeti poglavlje 4.8). Ako se laboratorijski ili klinički nalaz povezan s TMA-om javi kod bolesnika koji prima IMATIS, liječenje je potrebno prekinuti i provesti temeljito istraživanje TMA, uključujući ADAMTS13 aktivnost i određivanje anti-ADAMTS13-antitijela. Ako su anti-ADAMTS13-antitijela povišena istovremeno sa sniženom ADAMTS13 aktivnosti, liječenje IMATIS-om ne smije se nastaviti.

#### Laboratorijska ispitivanja

Tokom terapije IMATIS-om redovno se mora kontrolisati kompletna krvna slika. Liječenje bolesnika oboljelih od CML-a imatinibom povezano je sa pojavom neutropenije ili trombocitopenije. Međutim, pojava ovih citopenija je vjerovatno povezana sa fazom bolesti koja se liječi i češće se javljaju kod bolesnika u ubrzanom fazi CML-a i blastičnoj krizi u poređenju sa bolesnicima u hroničnoj fazi CML-a. Liječenje IMATIS-om se može prekinuti ili se doza može smanjiti, u skladu sa preporukama u poglavlju 4.2.

Kod bolesnika koji primaju IMATIS bi se trebala redovno pratiti funkcija jetre (transaminaze, bilirubin, alkalna fosfataza).

Izgleda da je kod bolesnika sa oštećenom funkcijom bubrega izloženost imatinibu u plazmi viša nego kod bolesnika sa normalnom bubrežnom funkcijom, vjerovatno zbog povišenog nivoa alfa-kiselog glikoproteina (AGP) u plazmi, proteina koji veže imatinib, kod tih pacijenata. Bolesnicima sa oštećenjem bubrega potrebno je dati najmanju početnu dozu. Bolesnike sa teškim poremećajem bubrega treba liječiti s oprezom.

Doza imatiniba se može smanjiti ukoliko je bolesnik ne podnosi (vidjeti poglavlja 4.2. i 5.2).

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

#### Pedijatrijska populacija

Prijavljeni su slučajevi zastoja u rastu koji su se pojavili kod djece i pre-adolescenata liječenih imatinibom. U opservacijskom ispitivanju u pedijatrijskoj populaciji s CML-om prijavljeno je statistički značajno smanjenje (nejasnog kliničkog značaja) medijana skora standardne devijacije za tjelesnu visinu nakon 12 i 24 mjeseca liječenja u dvije male podskupine bez obzira na pubertetski status ili spol. Slični rezultati primijećeni su u opservacijskoj studiji u ALL pedijatrijskoj populaciji. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje rasta kod djece koja se liječe imatinibom (vidjeti poglavlje 4.8).

#### **4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije**

Aktivne supstance koje mogu povećati koncentracije imatiniba u plazmi:

Supstance koje inhibiraju aktivnost izoenzima CYP3A4 citohroma P450 (npr. inhibitori proteaze kao što su indinavir, lopinavir/ritonavir, ritonavir, sakvinavir, telaprevir, nelfinavir, boceprevir; azolni antimikotici uključujući ketokonazol, itrakonazol, posakonazol, vorikonazol; određeni makrolidi kao što

su eritromicin, klaritromicin i telitromicin) mogle bi smanjiti metabolizam i povećati koncentracije imatiniba. Kod zdravih ispitanika je došlo do značajnog povećanja izloženosti imatinibu (srednji  $C_{max}$  i AUC imatiniba povećali su se za 26%, odnosno 40%), kada je imatinib primijenjen istovremeno uz jednokratnu dozu ketokonazola (inhibitor CYP3A4). Kada se IMATIS primjenjuje sa inhibitorima porodice CYP3A4, neophodan je oprez.

**Aktivne supstance koje mogu smanjiti koncentracije imatiniba u plazmi:**

Supstance koje induciraju aktivnost CYP3A4 (npr. deksametazon, fenitoin, karbamazepin, rifampicin, fenobarbital, fosfenitoin, primidon ili *Hypericum perforatum*, odnosno kantarion) mogu značajno smanjiti izloženost imatinibu, što može povećati rizik od neuspjeha liječenja.

Pri primjeni imatiniba u jednokratnoj dozi od 400 mg, kojoj je prethodila primjena višekratnih doza od po 600 mg rifampicina, smanjili su se  $C_{max}$  i AUC(0- $\infty$ ) za najmanje 54% i 74% u odnosu na vrijednosti bez primjene rifampicina. Slični su rezultati dobiveni i kod bolesnika s malignim gliomima liječenih imatinibom, koji su istovremeno primali i antiepileptike koji induciraju enzime, poput karbamazepina, oksikarbazepina i fenitoina. Vrijednost AUC imatiniba u plazmi smanjila se za 73% u poređenju s bolesnicima koji nisu primali antiepileptičke lijekove koji induciraju enzime. Istovremenu primjenu rifampicima ili drugih jakih induktora CYP3A4 i imatiniba potrebno je izbjegavati.

**Aktivne supstance čije bi koncentracije u plazmi imatinib mogao promijeniti:**

Imatinib povećava srednju vrijednost  $C_{max}$  i AUC simvastatina (CYP3A4 supstrat) za 2-, odnosno 3.5-puta, što ukazuje na to da imatinib inhibira CYP3A4. Zbog toga se preporučuje oprez kod primjene imatiniba sa CYP3A4 supstratima koji imaju usku terapijsku širinu (npr. ciklosporin, pimozid, takrolimus, sirolimus, ergotamin, diergotamin, fentanil, alfentanil, terfenadin, bortezomib, docetaksel i kvinidin). Imatinib može povećati koncentracije drugih lijekova u plazmi koje metabolizira CYP3A4 (npr. triazolobenzodiazepini, dihidropiridinski blokatori kalcijevih kanala, određeni inhibitori HMG-CoA reduktaze odnosno statini, itd.).

Zbog poznatog povišenja rizika od krvarenja u kombinaciji sa primjenom imatiniba (npr. hemoragije), bolesnicima kojima je potrebna antikoagulacija, trebaju primati niskomolekularni ili standardni heparin, umjesto kumarinskih derivata kao što je varfarin.

U *in vitro* uslovima imatinib inhibira djelovanje izoenzima CYP2D6 citohroma P450 u koncentracijama sličnim onima koje utiču na djelovanje CYP3A4. Imatinib u dozama od 400 mg dva puta dnevno ima slab inhibitorni efekat na metabolizam metoprolola posredovan CYP2D6, sa povećanjem vrijednosti  $C_{max}$  i AUC metoprolola otprilike za 23% (90% CI [1,16-1,30]). Čini se da dozu ne treba prilagođavati kada se imatinib primjenjuje istovremeno sa supstratima izoenzima CYP2D6, ali se savjetuje oprez pri primjeni supstrata CYP2D6 s uskom terapijskom širinom, poput metoprolola. Kod bolesnika koji primaju metoprolol potrebno je razmotriti mogućnost kliničkog praćenja.

U *in vitro* uslovima, imatinib inhibira paracetamol O-glukuronidaciju sa  $K_i$  vrijednosti od 58.5 mikromola/l. Ovakva inhibicija nije uočena *in vivo* nakon primjene imatiniba u dozi od 400 mg i paracetamola u dozi od 1000 mg. Više doze imatiniba i paracetamola nisu proučavane.

Zato je potreban oprez prilikom istovremene primjene visokih doza imatiniba i paracetamola.

Kod tireoidektomiranih bolesnika koji primaju levotiroksin, izloženost tiroksinu u plazmi može se smanjiti kod istovremene primjene imatiniba (vidjeti poglavlje 4.4). Stoga se preporučuje oprez. Međutim, mehanizam uočene interakcije za sada nije poznat.

Kod Ph+ ALL bolesnika postoji kliničko iskustvo istovremene primjene imatiniba s hemoterapijom (vidjeti poglavlje 5.1), no lijek-lijek interakcije između imatiniba i režima hemoterapije nisu dobro ispitane. Neželjena dejstva imatiniba, poput hepatotoksičnosti, mijelosupresije i drugih, mogu se pojačati te je zabilježeno da istovremena primjena s L-asparaginazom može biti povezana s povećanom hepatotoksičnošću (vidjeti poglavlje 4.8). Zbog toga je pri primjeni imatiniba u toj kombinaciji neophodan poseban oprez.

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

##### **Žene u reproduktivnoj dobi**

Žene u reproduktivnoj dobi treba savjetovati da upotrebljavaju efikasnu kontracepciju tokom liječenja imatinibom te najmanje 15 dana nakon prestanka liječenja lijekom IMATIS.

##### **Trudnoća**

Podaci o primjeni imatiniba kod trudnica su ograničeni. Postoje post-marketinški izvještaji o spontanim pobačajima i dojenčadi s kongenitalnim anomalijama kod žena koje su uzimale imatinib. Međutim, ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (vidjeti poglavlje 5.3.) dok potencijalni rizik za plod nije poznat. IMATIS ne bi trebalo koristiti tokom trudnoće ukoliko nije zaista neophodno. Ako se ipak primjenjuje u trudnoći, pacijentica mora biti informisana o potencijalnom riziku za plod.

### Dojenje

Podaci o izlučivanju imatiniba u majčino mlijeko su ograničeni. Ispitivanja na dvije dojilje pokazala su da se i imatinib i njegov aktivni metabolit mogu izlučivati u majčino mlijeko.

Pokazalo se da je omjer koncentracija mlijeko/plazma, izmjeren kod jedne bolesnice, iznosio 0,5 za imatinib i 0,9 za njegov metabolit, što upućuje na veću raspodjelu metabolita u mlijeko. Uzmu li se u obzir kombinovana koncentracija imatiniba i njegovog metabolita, kao i maksimalna količina mlijeka koju dojenče dnevno uzme, očekuje se da je ukupna izloženost niska (~10% terapijske doze). Međutim, kako efekti izloženosti niskim dozama imatiniba kod dojenčadi nisu poznati, žene ne smiju dojiti tokom liječenja i najmanje 15 dana nakon prestanka liječenja lijekom IMATIS.

### Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima nije dokazan uticaj imatiniba na plodnost ženki i mužjaka pacova iako su uočeni efekti na reproduktivne parametre (vidjeti poglavlje 5.3). Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima o uticaju imatiniba na plodnost i gametogenezu. Bolesnici koji imaju pitanja o efektima imatiniba na plodnost, trebaju se obratiti ljekaru.

## **4.7. Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama**

Bolesnike treba obavijestiti da tokom liječenja imatinibom mogu nastupiti neželjena dejstva kao što su vrtoglavica, zamagljen vid ili pospanost. Zbog toga se preporučuje oprez pri upravljanju vozilima ili rada na mašinama.

## **4.8. Neželjena dejstva**

Bolesnici u odmaklim stadijima malignih bolesti mogu imati brojna zbunjujuća medicinska stanja koja otežavaju utvrđivanje uzročne povezanosti neželjenih dejstava zbog različitosti simptoma vezanih za osnovnu bolest, njeno napredovanje te istovremenu primjenu mnogobrojnih lijekova.

U kliničkim ispitivanjima sa CML-om prekid terapije lijekom zbog neželjenih dejstava povezanih sa uzimanjem lijeka zabilježen je kod 2,4% bolesnika sa novodijagnosticiranom bolešću, a 4% bolesnika u kasnoj hroničnoj fazi nakon bezuspješne terapije interferonom, 4% kod bolesnika u ubrzanoj fazi nakon bezuspješne terapije interferonom i 5% kod bolesnika u blastičnoj krizi nakon bezuspješne terapije interferonom. Kod bolesnika s GIST-om liječenje je zbog neželjenih dejstava ispitivanog lijeka prekinuto kod 4% bolesnika.

Neželjena dejstva su bila slična pri svim indikacijama, uz dva izuzetka. Kod bolesnika s CML-om zabilježena je veća učestalost mijelosupresije nego kod onih s GIST-om, vjerovatno zbog osnovne bolesti. U ispitivanju bolesnika s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om, neželjena dejstva 3/4 stepena prema CTC-u javila su se kod 7 (5%) bolesnika, i to krvarenja u probavnom sistemu (3 bolesnika), intratumorsko krvarenje (3 bolesnika) i obje vrste krvarenja (1 bolesnik). Uzrok GI krvarenja mogle bi biti lokacije GI tumora (vidjeti poglavlje 4.4). Gastrointestinalno i tumorsko krvarenje može biti ozbiljno, a katkada i smrtonosno. Najčešće prijavljivana neželjena dejstva ( $\geq 10\%$ ) i kod jednih i kod drugih ispitanika su bila blaga mučnina, povraćanje, dijareja, bol u trbuhu, umor, bol u mišićima, grčevi mišića i osip. Površinski edemi su česta pojava u svim studijama i primarno su opisani kao periorbitalni ili edemi donjih ekstremiteta. Međutim, ti edemi su rijetko bili teški te se mogu liječiti diureticima, drugim suportivnim mjerama, ili smanjenjem doze imatiniba.

Kada se imatinib kod bolesnika s Ph+ ALL-om kombinirao s visokim dozama hemoterapeutika, primijećena je prolazna hepatotoksičnost u obliku porasta vrijednosti transaminaza i hiperbilirubinemije. Uzimajući u obzir ograničenu bazu podataka o sigurnosti, do sada prijavljena neželjena dejstva kod djece su u skladu sa poznatim sigurnosnim profilom kod odraslih bolesnika sa Ph+ALL. Baza podataka o sigurnosti za djecu s Ph+ALL vrlo je ograničena iako nisu identificirane nikakve nove sigurnosne dvojbe.

Ostala neželjena dejstva, kao što su pleuralni izljev, ascites, plućni edem i brzo dobivanje na težini sa ili bez površinskih edema mogu se zajednički opisati kao „retencija tečnosti“. Te se reakcije obično mogu liječiti privremenim prekidanjem terapije imatinibom te primjenom diuretika i drugih odgovarajućih suportivnih mjera. Međutim, neke od ovih reakcija mogu biti ozbiljne ili opasne po život te je nekoliko pacijenata u blastičnoj krizi umrlo sa kompleksnom kliničkom anamnezom pleuralnog izljeva, kongestivnog zatajenja srca i zatajenja bubrega. U pedijatrijskim kliničkim ispitivanjima nije bilo posebnih nalaza o neškodljivosti.

## **Neželjene reakcije**

Neželjena dejstva koja su prijavljena u više nego jednom izoliranom slučaju, navedena su ispod, prema organskim sistemima i učestalosti. Kategorije učestalosti su definisane prema sljedećim smjernicama: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), rijetko

( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10.000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti, neželjena dejstva predstavljena su redom prema učestalosti, prvo najčešća. Neželjena dejstva i zabilježena učestalost njihovog javljanja navedena su u Tabeli 1.

**Tabela 1 Neželjena dejstva iz kliničkih ispitivanja**

<b>Infekcije i infestacije</b>	
<i>Manje često:</i>	Herpes zoster, herpes simplex, nazofaringitis, upala pluća <sup>1</sup> , sinusitis, celulitis, infekcija gornjih disajnih puteva, gripa, infekcije mokraćnog sistema, gastroenteritis, sepsa
<i>Rijetko:</i>	Gljivična infekcija
<i>Nepoznato:</i>	Ponovna aktivacija hepatitisa B*
<b>Dobročudne, zloćudne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe)</b>	
<i>Rijetko:</i>	Sindrom lize tumora
<i>Nepoznato:</i>	Tumorsko krvarenje/tumorska nekroza*
<b>Poremećaji imunološkog sistema</b>	
<i>Nepoznato:</i>	Anafilaktički šok*
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	
<i>Vrlo često:</i>	Neutropenija, trombocitopenija, anemija
<i>Često:</i>	Pancitopenija, febrilna neutropenija
<i>Manje često:</i>	Trombocitemija, limfopenija, depresija koštane srži, eozinofilija, limfadenopatija
<i>Rijetko:</i>	Hemolitička anemija, trombotična mikroangiopatija
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
<i>Često:</i>	Anoreksija
<i>Manje često:</i>	Hipokalijemija, povećan apetit, hipofosfatemija, smanjen apetit, dehidracija, giht, hiperuricemija, hiperkalcijemija, hiperglikemija, hiponatrijemija
<i>Rijetko:</i>	Hiperkalijemija, hipomagnezijemija
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	
<i>Često:</i>	Nesanica
<i>Manje često:</i>	Depresija, smanjeni libido, anksioznost
<i>Rijetko:</i>	Zbunjenost
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	
<i>Vrlo često:</i>	Glavobolja <sup>2</sup>
<i>Često:</i>	Vrtoglavica, parestezija, poremećaj okusa, hipoestezija
<i>Manje često:</i>	Migrena, pospanost, sinkopa, periferna neuropatija, poremećaj pamćenja, išijalgija, sindrom nemirnih nogu, tremor, cerebralno krvarenje
<i>Rijetko:</i>	Povišen intrakranijalni pritisak, konvulzije, optički neuritis
<i>Nepoznato:</i>	Cerebralni edem*
<b>Poremećaji oka</b>	
<i>Često:</i>	Edem kapaka, pojačano suzenje, konjuktivalno krvarenje, konjuktivitis, suho oko, zamagljen vid
<i>Manje često:</i>	Iritacija oka, bol u oku, orbitalni edem, krvarenje

	bjeloočnice, krvarenje mrežnice, blefaritis, makularni edem
<i>Rijetko:</i>	Katarakta, glaukom, papilarni edem
<i>Nepoznato:</i>	Krvarenje u staklasto tijelo *
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
<i>Manje često:</i>	Vrtoglavica, tinitus, gubitak sluha
<b>Srčani poremećaji</b>	
<i>Manje često:</i>	Palpitacije, tahikardija, kongestivno zatajenje srca <sup>3</sup> , plućni edem
<i>Rijetko:</i>	Aritmija, fibrilacija atrija, srčani zastoj, infarkt miokarda, angina pectoris, perikardijalni izljev
<i>Nepoznato:</i>	Perikarditis*, tamponada srca*
<b>Poremećaji krvnih žila<sup>4</sup></b>	
<i>Često:</i>	Crvenilo, hemoragija
<i>Manje često:</i>	Hipertenzija, hematoma, subduralni hematoma, periferna hladnoća, hipotenzija, Raynaudov fenomen
<i>Nepoznato:</i>	Tromboza/embolija*
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	
<i>Često:</i>	Dispnea, epistaksa, kašalj
<i>Manje često:</i>	Pleuralni izljev <sup>5</sup> , faringolaringealna bol, faringitis
<i>Rijetko:</i>	Pleuralna bol, plućna fibroza, plućna hipertenzija, plućno krvarenje
<i>Nepoznato:</i>	Akutno zatajenje disanja <sup>11*</sup> , intersticijska bolest pluća*
<b>Poremećaji probavnog sistema</b>	
<i>Vrlo često:</i>	Mučnina, dijareja, povraćanje, dispepsija, bol u trbuhu <sup>6</sup>
<i>Često:</i>	Nadutost, abdominalna distenzija, gastroezofagealni refluks, konstipacija, suhoća usta, gastritis
<i>Manje često:</i>	Stomatitis, ulceracija u ustima, gastrointestinalno krvarenje <sup>7</sup> , podrigivanje, melena, ezofagitis, ascites, želučani ulkus, hematemeza, heilitis, disfagija, pankreatitis
<i>Rijetko:</i>	Kolitis, ileus, upalna bolest crijeva
<i>Nepoznato:</i>	Ileus/intestinalna opstrukcija*, gastrointestinalna perforacija*, divertikulitis*, gastrična antralna vaskularna ektazija (GAVE)*
<b>Poremećaji jetre i žuči</b>	
<i>Često:</i>	Povišeni jetreni enzimi
<i>Manje često:</i>	Hiperbilirubinemija, hepatitis, žutica
<i>Rijetko:</i>	Zatajenje jetre <sup>8</sup> , nekroza jetre

<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
<i>Vrlo često:</i>	Periorbitalni edem, dermatitis/ekcem/osip
<i>Često:</i>	Svrbež, edem lica, suha koža, eritem, alopecija, noćno znojenje, reakcija preosjetljivosti na svjetlo
<i>Manje često:</i>	Pustularni osip, kontuzije, pojačano znojenje, urtikarija, ekhimoza, povećana sklonost modricama, hipotrihoza, hipopigmentacija kože, ekfolijativni dermatitis, onihoklazija, folikulitis, petehije, psorijaza, purpura, hiperpigmentacija kože, bulozne erupcije, panikulitis <sup>12</sup>
<i>Rijetko:</i>	Akutna febrilna neutrofilna dermatitoza (Sweetov sindrom), promjena boje nokta, angioneurotski edem, vezikularni osip, multiformni eritem, leukoklastični vaskulitis, Stevens-Johnsonov sindrom, akutna generalizirana egzantematозна pustuloza (AGEP), pemfigus*
<i>Nepoznato:</i>	Sindrom palmoplantarne eritrodizestezije*, lihenoidna keratoza*, lichen planus*, toksična epidermalna nekroliza*, osip uzrokovan djelovanjem lijeka sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)*
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	
<i>Vrlo često:</i>	Spazam i grčevi mišića, mišićno-koštana bol uključujući mijalgiju <sup>9</sup> , artralgija, bol u kostima <sup>10</sup>
<i>Često:</i>	Oticanje zglobova
<i>Manje često:</i>	Ukočenost zglobova i mišića, osteonekroza*
<i>Rijetko:</i>	Slabost mišića, artritis, rabdomioliza/miopatija
<i>Nepoznato:</i>	Zastoj rasta kod djece*
<b>Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema</b>	
<i>Manje često:</i>	Bubrežna bol, hematurija, akutno zatajenje bubrega, povećana učestalost mokrenja
<i>Nepoznato:</i>	Hronično zatajenje bubrega
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>	
<i>Manje često:</i>	Ginekomastija, erektilna disfunkcija, menorigija, nepravilne menstruacije, poremećaj seksualne funkcije, bol u bradavicama dojki, povećanje dojki, edem skrotuma
<i>Rijetko:</i>	Hemoragična cista žutog tijela/hemoragična cista jajnika
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
<i>Vrlo često:</i>	Retencija tekućine i edem, umor
<i>Često:</i>	Slabost, povišena temperatura, anasarka,

	zimica, drhtavica
<i>Manje često:</i>	Bol u prsima, opšta slabost
<b>Pretrage</b>	
<i>Vrlo često:</i>	Povećana tjelesna težina
<i>Često:</i>	Smanjena tjelesna težina
<i>Manje često:</i>	Povišen kreatinin u krvi, povišena kreatinin-fofsokinaza u krvi, povišena laktat-dehidrogenaza u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi
<i>Rijetko:</i>	povišena amilaza u krvi

\*Ove vrste reakcija zabilježene su uglavnom nakon stavljanja imatiniba u promet. To uključuje spontano prijavljivanje neželjenih dejstava, kao i ozbiljne štetne događaje iz trenutno provedenih kliničkih ispitivanja, proširenih pristupnih programa za bolesnike kliničko-farmakoloških ispitivanja i eksplorativnih ispitivanja u neodobrenim indikacijama. Pošto su ove reakcije zabilježene u populaciji nepoznate veličine, nije uvijek moguće pouzdano procijeniti njihovu učestalost ili utvrditi uzročnu povezanost s izloženošću imatinibu.

1 Upala pluća najčešće je zabilježena kod bolesnika s transformiranim CML-om i kod bolesnika s GIST-om.

2 Glavobolja je bila najčešća kod bolesnika s GIST-om.

3 Na osnovu procjene bolesnik-godina, srčani događaji uključujući kongestivno zatajenje srca bili su češće uočeni kod bolesnika s transformiranim CML-om, nego kod bolesnika s hroničnim CML-om.

4 Crvenilo je bilo najčešće kod bolesnika s GIST-om, a krvarenje (hematomi, hemoragija) bilo je najčešće kod bolesnika s GIST-om i s transformiranom CML-om (CML-ubrzana faza i CML-blastična kriza).

5 Pleuralni izljev češće je zabilježen kod bolesnika s GIST-om i kod bolesnika s transformiranom CML-om (CML-ubrzana faza i CML-blastična kriza), nego kod bolesnika s hroničnom CML-om.

6+7 Bol u abdomenu i gastrointestinalno krvarenje su najčešće uočeni kod bolesnika s GIST-om.

8 Zabilježeno je nekoliko smrtnih slučajeva zbog zatajenja jetre i nekroze jetre.

9 Mišićno-koštana bol i srodni događaji češće su uočeni kod bolesnika s CML-om, nego kod bolesnika s GIST-om.

10 Zabilježeni su smrtni slučajevi kod bolesnika s uznapredovalom bolešću, teškim infekcijama, teškom neutropenijom i drugim ozbiljnim popratnim stanjima.

11 Smrtni slučajevi zabilježeni su u bolesnika s uznapredovalom bolešću, teškim infekcijama, teškom neutropenijom i drugim ozbiljnim popratnim stanjima.

12 Uključujući nodozni eritem.

#### Abnormalne vrijednosti laboratorijskih testova

##### *Hematologija*

Kod CML-a, citopenije su, naročito neutropenija i trombocitopenija, bile stalan nalaz u svim ispitivanjima, s naznakom da je učestalost veća uz visoke doze  $\geq 750$  mg (ispitivanje faze I). Međutim, pojava citopenija također je jasno ovisila o fazi bolesti. Učestalost neutropenija stepena 3 ili 4 ( $ANC < 1.0 \times 10^9/l$ ) i trombocitopenija (broj trombocita  $< 50 \times 10^9/l$ ) bila je između 4 i 6 puta veća u blastičnoj krizi i ubrzanoj fazi (59-64% i 44-63% za neutropeniju odnosno trombocitopeniju) u poređenju s novodijagnosticiranim bolesnicima u hroničnoj fazi CML-a (16,7% neutropenija i 8,9% trombocitopenija). U novodijagnosticiranoj hroničnoj fazi CML-a, neutropenija 4. stepena ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ) i trombocitopenija (broj trombocita  $< 10 \times 10^9/l$ ) zapažene su kod 3,6% odnosno  $< 1\%$  bolesnika. Srednje trajanje neutropenijskih i trombocitopenijskih epizoda obično se kretalo od 2 do 3 sedmice, odnosno od 3 do 4 sedmice.

Te se epizode obično mogu liječiti ili smanjenjem doze ili prekidanjem liječenja imatinibom, no u rijetkim slučajevima mogu dovesti i do trajnog prekidanja liječenja. Kod pedijatrijskih CML bolesnika

najčešće uočene toksičnosti bile su citopenije 3. ili 4. stepena uključujući neutropeniju, trombocitopeniju i anemiju. One su se uobičajeno javljale unutar prvih nekoliko mjeseci terapije. U kliničkom ispitivanju na bolesnicima s inoperabilnim i/ili metastazirajućim GIST-om, anemije 3. i 4. stepena zabilježene su kod 5,4% odnosno 0,7% bolesnika i mogle su biti povezane s gastrointestinalnim ili intratumorskim krvarenjem barem kod nekih od tih bolesnika. Neutropenija 3. i 4. stepena zapažena je kod 7,5% odnosno kod 2,7% bolesnika, a trombocitopenija 3. stepena kod 0,7% bolesnika. Trombocitopenija 4. stepena nije nastupila niti kod jednog bolesnika. Do smanjenja broja leukocita (WBC) i broja neutrofila uglavnom je došlo tokom prvih šest sedmica terapije, a vrijednosti su nakon toga ostale relativno stabilne.

#### *Biohemija*

Veliko povišenje vrijednosti transaminaza (<5%) ili bilirubina (<1%) uočeno je kod bolesnika s CML-om i obično je liječeno smanjenjem doze ili prekidom terapije (srednje trajanje tih epizoda bilo je približno sedam dana). Liječenje je trajno ukinuto zbog abnormalnih laboratorijskih vrijednosti jetre kod manje od 1% bolesnika s CML-om. Kod bolesnika s GIST-om (ispitivanje B2222), zapaženo je 6,8% ALT (alanin-aminotransferaza) povišenja 3. ili 4. stepena, kao i 4,8% AST (aspartat-aminotransferaza) povišenja 3. ili 4. stepena. Povišenje bilirubina bilo je ispod 3%.

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

#### Opis odabranih neželjenih dejstava:

##### *Ponovna aktivacija hepatitisa B*

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

#### Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9. Predoziranje**

Iskustvo s dozama višim od preporučene terapijske doze je ograničeno. Zabilježeni su spontani i literaturni izolirani slučajevi predoziranja imatinibom. U slučaju predoziranja bolesnika treba posmatrati i poduzeti odgovarajuće simptomatsko liječenje. Ishod ovakvih slučajeva općenito je bio „poboljšanje“ ili „oporavak“.

Zabilježeni su sljedeći događaji u različitim rasponima doza:

##### *Populacija odraslih osoba:*

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

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

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

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

#### Pedijatrijska populacija:

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

U slučaju predoziranja bolesnika treba posmatrati i poduzeti odgovarajuće suportivno liječenje.

## **5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE**

### **5.1. Farmakodinamičke karakteristike**

**Farmakoterapijska grupa:** Antineoplastici, inhibitori BCR-ABL tirozin kinaze,

**ATC šifra:** L01EA01

#### Mehanizam djelovanja

Imatinib je mala molekula, inhibitor protein-tirozin kinaze koji snažno inhibira djelovanje Bcr- Abl tirozin kinaze (TK) kao i nekoliko TK receptora: Kit, receptor za faktor matičnih ćelija (engl. stem cell factor, SCF) kodiran c-Kit proto-onkogenom, receptore s diskoidinskom domenom (DDR1 i DDR2), receptor za faktor stimulacije kolonija (engl. colony stimulating factor receptor, CSF-1R) te alfa i beta receptore za faktor rasta koji potiče iz trombocita (engl. platelet-derived growth factor receptors, PDGFR-alfa i PDGFR-beta). Imatinib također može inhibirati ćelijske događaje posredovane aktivacijom ovih receptorskih kinaza.

#### Farmakodinamički efekti

Imatinib je inhibitor protein-tirozinkinaze, koji snažno inhibira aktivnost Bcr-Abl tirozin kinazu na *in vitro*, ćelijskom i *in vivo* nivou. Supstanca selektivno inhibira proliferaciju te inducira apoptozu u Bcr-Abl pozitivnim ćelijskim linijama, kao i u svježim leukemijskim ćelijama osoba koje boluju od hronične mijeloidne leukemije s pozitivnim Philadelphia kromosomom i od akutne limfoblastične leukemije (ALL).

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

Imatinib je također inhibitor receptorskih tirozin kinaza za faktor rasta koji potiče od trombocita (PDGF), PDGF-R, i za faktor matičnih ćelija (SCF), c-Kit te inhibira ćelijske događaje do kojih dolazi posredstvom PDGF i SCF. *In vitro*, imatinib inhibira proliferaciju te inducira apoptozu u ćelijama gastrointestinalnog stromalnog tumora (GIST) koje ispoljavaju aktivaciju kit mutacije. U patogenezu MDS/MPD-a, HES/CEL-a i DFSP-a uključena je ili konstitutivna aktivacija receptora za PDGF ili Abl protein-tirozin kinaza koja nastaje kao posljedica fuzije pri čemu se javljaju različiti partnerski proteini ili konstitutivno stvaranje PDGF-a. Imatinib inhibira signaliziranje i proliferaciju ćelija izazvanu nepravilno regulisanom aktivnošću PDGFR-a i Abl kinaze.

#### Klinička ispitivanja kod hronične mijeloidne leukemije

Djelotvornost imatiniba se zasniva na ukupnim hematološkim i citogenetskim stopama odgovora i preživljavanju bez napredovanja bolesti. Osim kod novodijagnosticirane hronične faze CML, ne postoje kontrolisana klinička ispitivanja koja demonstriraju kliničku korist, kao što je poboljšanje simptoma povezanih s bolešću ili povećano preživljavanje.

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

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

*Hronična faza, novodijagnosticirani:* u ovom kliničkom ispitivanju faze III kod odraslih bolesnika uspoređivalo se liječenje ili samo s jednom supstancom- imatinibom ili s kombinacijom interferona alfa (IFN) plus citarabin (Ara-C). Bolesnicima koji su pokazivali izostanak odgovora (izostanak kompletnog hematološkog odgovora (CHR) nakon 6 mjeseci, porast vrijednosti WBC (leukocita), nikakav veliki citogenetski odgovor (MCyR) nakon 24 mjeseca), gubitak odgovora (gubitak CHR ili MCyR) ili tešku nepodnošljivost na terapiju, odobreno je da prijeđu u drugu liječenu grupu.

U grupi koja je dobivala imatinib, bolesnici su liječeni dozom od 400 mg na dan. U IFN grupi, bolesnici su liječeni ciljanom dozom IFN od 5 MIU/m<sup>2</sup>/dan subkutano u kombinaciji sa subkutanim Ara-C u dozi od 20 mg/m<sup>2</sup>/dan u trajanju od 10 dana/mjesec.

Randomizirano je ukupno 1 106 bolesnika u skupine, pa je u svakoj grupi bilo 553 ispitanika. Početne karakteristike bile su dobro uravnotežene između obje grupe. Prosječna je dob iznosila 51 godinu (u rasponu od 18-70 godina), kod čega je 21,9% bolesnika bilo ≥ 60 godina. Bilo je 59% muškaraca i 41% žena; 89,9% bijelaca i 4,7% crnaca.

Sedam godina nakon uključivanja posljednjeg bolesnika, prosječno trajanje prve linije liječenja bilo je 82 mjeseca u imatinib grupi, odnosno 8 mjeseci u IFN grupi. Prosječno trajanje druge linije liječenja za imatinib bilo je 64 mjeseca. Ukupno gledajući, prosječna vrijednost dnevne doze dane bolesnicima koji su primali prvu liniju liječenja imatinibom iznosila je 406 ± 76 mg. Primarni cilj ispitivanja djelotvornosti bilo je preživljavanje bez progresije.

Progresija je definirana kao bilo koji od sljedećih događaja: progresija u ubrzanu fazu ili blastičnu krizu, smrt, gubitak CHR ili MCyR, ili kod bolesnika koji ne postižu CHR povećanje vrijednosti WBC-a uprkos odgovarajućem terapijskom liječenju. Veliki citogenetski odgovor, hematološki odgovor, molekularni odgovor (procjena minimalnog zaostatka bolesti), vrijeme do ubrzanе faze ili blastične krize i preživljavanje, glavni su sekundarni ciljevi. Odgovori su prikazani u Tabeli 2.

**Tabela 2 Odgovor u ispitivanju novodijagnosticiranog CML-a (84-mjesečni podaci)**

(Najbolje stope odgovora)	Imatinib n=553	IFN+Ara-C n=553
<b>Hematološki odgovor</b>		
CHR stopa n (%)	534 (96,6%)*	313 (56,6%)*
[95% CI]	[94,7%, 97,9%]	[52,4%, 60,8%]
<b>Citogenetski odgovor</b>		
Veliki odgovor n (%)	490 (88,6%)*	129 (23,3%)*
[95% CI]	[85,7%, 91,1%]	[19,9%, 27,1%]
Potpuni citogenetski odgovor n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Djelomični citogenetski odgovor n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
<b>Molekularni odgovor **</b>		
Veliki odgovor nakon 12 mjeseci (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Veliki odgovor nakon 24 mjeseca (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Veliki odgovor nakon 84 mjeseca (%)	102/116=87,9%	3/4=75%
* p<0,001, Fischerov egzaktni test		
** postotci molekularnog odgovora zasnivaju se na dostupnim uzorcima		
<b>Kriteriji hematološkog odgovora (svi se odgovori moraju potvrditi nakon ≥ 4 sedmice):</b> WBC < 10 x 10 <sup>9</sup> /l, trombociti < 450 x 10 <sup>9</sup> /l, mijelociti + metamijelociti < 5% u krvi, nema blasta i promijelocita u krvi, bazofili < 20%, nema ekstramedularne zahvaćenosti.		
<b>Kriteriji citogenetskog odgovora:</b> potpun (0% Ph+ metafaza), djelomičan (1-35%), manji (36-65% ili minimalan (66-95%). Veliki odgovor (0-35%) je kombinacija potpunih i djelimičnih odgovora.		
<b>Kriteriji velikog molekularnog odgovora:</b> u perifernoј krvi, sniženje ≥ 3 logaritma u količini Bcr-Abl transkripcija (mjereno kvantitativnom PCR metodom u stvarnom vremenu pomoću reverzne transkriptaze) u odnosu na standardiziranu osnovnu vrijednost.		

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

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

Procijenjena stopa bolesnika bez progresije u ubranu fazu ili blastičnu krizu nakon 84 mjeseca bila je značajno viša u imatinib grupi u poređenju sa IFN grupom (92,5% u odnosu na 85,1%,  $p < 0,001$ ). Godišnja stopa progresije u ubranu fazu ili blastičnu krizu smanjivala se s vremenom trajanja terapije i bila je manja od 1% godišnje u četvrtoj i petoj godini. Procijenjena stopa preživljavanja bez progresije nakon 84 mjeseca bila je 81,2% u imatinib grupi i 60,6% u kontrolnoj grupi ( $p < 0,001\%$ ). Kod imatiniba su se godišnje stope progresije bilo koje vrste također smanjivale s vremenom.

Ukupno je umrlo 71 (12,8%) bolesnika iz imatinib grupe i 85 (15,4%) bolesnika iz IFN+Ara-C grupe. Nakon 84 mjeseca, procijenjeno ukupno preživljavanje iznosi 86,4% (83, 90) u odnosu na 83,3% (80, 87) u randomiziranoj imatinib, odnosno IFN +Ara-C grupi ( $p = 0,073$ , log-rank test). Na to vrijeme-događaja kao cilj ispitivanja je snažno uticala visoka stopa prelazaka sa IFN +Ara-C na imatinib. Efekat liječenja imatinibom na preživljavanje u hroničnoj fazi novodijagnosticirane CML je dodatno ispitivan u retrospektivnoj analizi gore navedenih imatinib podataka uz primarne podatke iz drugog kliničkog ispitivanja faze III u kojem je primjenjivan IFN +Ara-C ( $n = 325$ ) u identičnom režimu. U toj retrospektivnoj analizi pokazana je superiornost imatiniba nad IFN +Ara-C u ukupnom preživljavanju ( $p < 0,001$ ); unutar 42 mjeseca, umrlo je 47 (8,5%) bolesnika na imatinibu i 63 (19,4%) bolesnika na IFN +Ara-C-u.

Stepen citogenetskog odgovora i molekularnog odgovora imao je jasan efekat na dugotrajne ishode kod bolesnika na imatinibu. Dok je otprilike 96% bolesnika s CcyR-om, odnosno 93% bolesnika s PcyR-om nakon 12 mjeseci bilo bez progresije u ubranu fazu/blastičnu krizu nakon 84 mjeseca, samo je 81% bolesnika bez MCyR nakon 12 mjeseci bilo bez progresije u uznapredovali CML nakon 84 mjeseca ( $p < 0,001$  ukupno,  $p = 0,25$  između CCyR-a i PCyR-a). Za bolesnike sa smanjenjem Bcr-Abl transkripcije za najmanje 3 logaritma nakon 12 mjeseci, vjerovatnost zadržavanja stanja bez progresije u ubranu fazu/blastičnu krizu bila je 99% nakon 84 mjeseca.

Slični nalazi nađeni su i na osnovu analize pokazatelja nakon 18 mjeseci.

U ovom ispitivanju, dozvoljena su povišenja doze od 400 mg dnevno na 600 mg dnevno, zatim od 600 mg dnevno na 800 mg dnevno. Nakon 42 mjeseca praćenja, 11 bolesnika doživjelo je potvrđeni gubitak (unutar 4 sedmice) njihovog citogenetskog odgovora. Od tih 11 bolesnika, 4 bolesnika su prešla na višu dozu do 800 mg dnevno te ih je dvoje ponovno postiglo citogenetski odgovor (1 djelimični i 1 potpuni, a taj je također postigao i molekularni odgovor), dok je od 7 bolesnika koji nisu prešli na višu dozu samo jedan ponovno postigao potpuni citogenetski odgovor.

Udio nekih neželjenih dejstava bio je viši kod 40 bolesnika kod kojih je doza povećana na 800 mg dnevno, u poređenju s populacijom bolesnika prije povećanja doze ( $n = 551$ ). Češća neželjena dejstva su uključivala gastrointestinalna krvarenja, konjunktivitis i povišenje transaminaza ili bilirubina. Ostala neželjena dejstva zabilježena su sa nižom ili istom učestalošću.

*Hronična faza, neuspjeh interferona:* 532 odrasla bolesnika liječena su početnom dozom od 400 mg. Bolesnici su bili raspoređeni u tri glavne kategorije: hematološki neuspjeh (29%), citogenetski neuspjeh (35%) ili nepodnošenje interferona (36%). Bolesnici su prethodno primali IFN terapiju u prosječnom trajanju od 14 mjeseci u dozama  $\geq 25 \times 10^6$  IJ/sedmično i svi su bili u završnoj hroničnoj fazi, s prosječnim vremenom od postavljanja dijagnoze od 32 mjeseca. Primarna varijabla djelotvornosti ispitivanja bila je stopa velikog citogenetskog odgovora (potpuni plus djelimični odgovor, 0 do 35% Ph+ metafaza u koštanoj srži).

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

*Ubrzana faza:* uključeno je 235 odraslih bolesnika s bolešću u ubranoj fazi. Prvih je 77 bolesnika počelo s dozom od 400 mg, protokol je naknadno promijenjen tako da je dozvoljavao veće doziranje, pa je ostalih 158 bolesnika započelo s dozom od 600 mg.

Primarna varijabla djelotvornosti bila je stopa hematološkog odgovora, koja je zabilježena bilo kao potpuni hematološki odgovor, bez dokaza leukemije (t.j. klirens blasta iz koštane srži i krvi, ali bez potpunog oporavka periferne krvi kao kod potpunih odgovora) ili kao vraćanje na hroničnu fazu CML. Potvrđeni hematološki odgovor je postignut kod 71,5 % bolesnika (Tabela 3). Važno je napomenuti da je 27,7% bolesnika također postiglo veliki citogenetski odgovor koji je bio potpun u 20,4% (potvrđeno 16%) bolesnika. Za bolesnike liječene dozom od 600 mg, trenutne procjene za prosječnu vrijednost preživljavanja bez progresije te ukupno preživljavanje iznose 22,9, odnosno 42,5 mjeseca.

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

Primarna varijabla djelotvornosti bio je nivo hematološkog odgovora, koji je zabilježen ili kao potpuni hematološki odgovor, bez dokaza leukemije, ili kao vraćanje na hroničnu fazu CML-a, uz primjenu istih kriterija kao i kod ispitivanja u ubrzanoj fazi. U tom je ispitivanju 31% bolesnika postiglo hematološki odgovor (36% u grupi prethodno neliječenih bolesnika i 22% u grupi prethodno liječenih bolesnika).

Nivo odgovora također je bio viši kod bolesnika koji su liječeni s dozom od 600 mg (33%) u poređenju s bolesnicima koji su liječeni s 400 mg (16%,  $p=0,0220$ ). Trenutna procjena srednjeg preživljavanja prethodno neliječenih i liječenih bolesnika iznosila je 7,7, odnosno 4,7 mjeseci.

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

**Tabela 3 Odgovor u ispitivanju CML-a kod odraslih bolesnika**

	Ispitivanje 0110 37-mjesečni podaci Hronična faza, neuspjeh IFN terapije ( $n=532$ )	Ispitivanje 0109 40,5-mjesečni podaci Ubrzana faza ( $n=235$ )	Ispitivanje 0102 38-mjesečni podaci Mijeloidna blastična kriza ( $n=260$ )
% bolesnika (interval povjerenja 95%)			
Hematološki odgovor <sup>1</sup>	95% (92.3-96.3)	71% (65.3-77.2)	31% (25,2-36,8)
Potpuni hematološki odgovor (CHR)	95%	42%	8%
Nema dokaza leukemije (NEL)	Nije primjenjivo	12%	5%
Vraćanje na hroničnu fazu (RTC)	Nije primjenjivo	17%	18%
Veliki citogenetski odgovor <sup>2</sup>	65% (61.2-69.5)	28% (22.0-33.9)	15% (11,2-20,4)
Potpuni	53%	20%	7%
(Potvrđeni <sup>3</sup> ) [95% CI]	(43%) [38.6-47.2]	(16%) [11.3-21.0]	(2%) [0,6-4,4]
Djelimični	12%	7%	8%

**<sup>1</sup>Kriteriji hematološkog odgovora (svi se odgovori moraju potvrditi nakon  $\geq 4$  sedmice):**

CHR: Ispitivanje 0110 [WBC(leukociti)  $< 10 \times 10^9/l$ , trombociti  $< 450 \times 10^9/l$ , mijelociti + metamijelociti  $< 5\%$  u krvi, bez blasta i promijelocita u krvi, bazofili  $< 20\%$ , nema ekstramedularne zahvaćenosti], a u ispitivanjima 0102 i 0109 [ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , trombociti  $\geq 100 \times 10^9/l$ , bez blasta u krvi, blasti u BM  $< 5\%$  i nema ekstramedularne bolesti]

NEL: Isti kriteriji kao za CHR, ali je ANC  $\geq 1 \times 10^9/l$ , a trombociti  $\geq 20 \times 10^9/l$  (samo 0102 i 0109)

RTC:  $< 15\%$  blasta u BM i PB,  $< 30\%$  blasta+promijelocita u BM i PB,  $< 20\%$  bazofila u PB, nema ekstramedularne bolesti osim u slezeni i jetri (samo 0102 i 0109).

ANC= apsolutni broj neutrofila, BM = koštana srž, PB = periferna krv, WBC= broj bijelih krvnih ćelija

**<sup>2</sup>Kriteriji citogenetskog odgovora:**

Veliki odgovor je kombinacija potpunih i djelimičnih odgovora: potpuni (0% Ph+ metafaza), djelimični (1-35%)

<sup>3</sup> Potpuni citogenetski odgovor potvrđen je drugom citogenetskom procjenom koštane srži koja je provedena najmanje jedan mjesec nakon početnog ispitivanja koštane srži.

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

Ukupno 51 pedijatrijski bolesnik sa novodijagnosticiranim i neliječenim CML-om u hroničnoj fazi je uključen u otvoreno, multicentrično, kliničko ispitivanje faze II s jednom grupom. Bolesnici su liječeni imatinibom u dozi od 340 mg/m<sup>2</sup>/dan, bez prekida u odsutnosti toksičnosti vezane uz dozu. Liječenje imatinibom izazvalo je brzi odgovor kod novodijagnosticiranih pedijatrijskih CML bolesnika sa CHR-om od 78% nakon 8 sedmica terapije. Visoka stopa CHR-a je praćena razvojem potpunog citogenetskog odgovora (CCyR) od 65% što je uporedivo s rezultatima dobivenim kod odraslih. Osim toga, djelimični citogenetski odgovor (PCyR) uočen je kod 16% bolesnika a veliki citogenetski odgovor (MCyR) kod 81% bolesnika. Većina bolesnika koja je postigla CCyR razvila je CCyR između 3 i 10 mjeseci, uz srednje vrijeme do odgovora od 5,6 mjeseci bazirano na Kaplan-Meierovoj procjeni.

Evropska agencija za lijekove ukinula je obavezu dostavljanja rezultata ispitivanja imatiniba za bilo koju podgrupu unutar pedijatrijske populacije s hroničnom mijeloidnom leukemijom pozitivnom na Philadelphia kromosom (translokacija bcr-abl) (za informacije o pedijatrijskoj primjeni vidjeti poglavlje 4.2).

#### Klinička ispitivanja kod Ph+ ALL

**Novodijagnosticirani Ph+ ALL:** U kontrolisanom ispitivanju (ADE10) imatiniba u odnosu na hemoterapiju kod 55 novodijagnosticiranih bolesnika u dobi od 55 godina i više, imatinib korišten samostalno izazvao je značajno višu stopu potpunog hematološkog odgovora nego hemoterapija (96,3% u odnosu na 50%; p=0,0001). Kada je terapija imatinibom primijenjena na bolesnicima koji nisu odgovarali ili su slabo odgovarali na hemoterapiju, 9 od 11 bolesnika (81,8%) postiglo je potpuni hematološki odgovor. Ovaj klinički efekat povezan je s većim smanjenjem u bcr-abl transkripciji kod bolesnika liječenih imatinibom, nego u grupi koja je primala hemoterapiju, nakon 2 sedmice terapije (p=0,02). Svi su bolesnici primili imatinib i konsolidacijsku hemoterapiju (vidjeti Tabelu 4) nakon indukcije, a nivoi bcr-abl transkripcije bili su identični u dvije grupe nakon 8 sedmica. Kao što se očekivalo na osnovu dizajna ispitivanja, nije uočena razlika u trajanju remisije, preživljavanju bez bolesti ili ukupnom preživljavanju, iako su bolesnici s potpunim molekularnim odgovorom i s minimalnom rezidualnom bolešću imali bolji ishod u smislu trajanja remisije (p=0,01) i preživljavanja bez bolesti (p=0,02).

Rezultati uočeni u populaciji od 211 novodijagnosticiranih Ph+ ALL bolesnika u četiri nekontrolisana klinička ispitivanja (AAU02, ADE04, AJP01 i AUS01) su u skladu s gore opisanim rezultatima.

Imatinib u kombinaciji s indukcijskom hemoterapijom (vidjeti Tabelu 4) rezultira postizanjem potpunog hematološkog odgovora od 93% (147 od 158 procijenjenih bolesnika) i velikog citogenetskog odgovora od 90% (19 od 21 bolesnika koji se mogu procijeniti). Potpuni molekularni odgovor postignut je u 48% (49 od 102 procijenjena bolesnika). Preživljavanje bez bolesti (eng. disease-free survival, DFS) i ukupno preživljavanje (eng. overall survival, OS) stalno su premašivali jednu godinu te su bili superiorni nad prethodnim kontrolama (DFS p<0,001; OS p<0,0001) u dva klinička ispitivanja (AJP01 i AUS01).

**Tabela 4. Režim hemoterapije korišten u kombinaciji s imatinibom**

<b>Ispitivanje ADE10</b>	
Predfaza	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oralno, dani 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 3, 4, 5; MTX 12 mg intratekalno, dan 1
Indukcija remisije	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oralno, dani 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., dani 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0,5 h), dani 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v.(1 h) dan 1; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 22-25, 29-32
Konsolidacijska terapija I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), dani 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> oralno, dani 1-20
Konsolidacijska terapija II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), dani 1-5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), dani 1-5

<b>Ispitivanje AAU02</b>	
Indukcijska terapija (de novo Ph+ ALL)	Daunorubicin 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 1-3, 15-16; VCR 2 mg ukupna doza i.v., dani 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 1, 8; Prednizon 60 mg/m <sup>2</sup> oralno, dani 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> oralno, dani 1-28; MTX 15 mg intratekalno, dani 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg intratekalno, dani 1, 8, 15, 22; Metilprednizolon 40 mg intratekalno, dani 1, 8, 15, 22
Konsolidacija (de novo Ph+ ALL)	Ara-C 1000 mg/m <sup>2</sup> /12 h i.v.(3 h), dani 1-4; Mitoksantron 10 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 3-5; MTX 15 mg intratekalno, dan 1; metilprednizolon 40 mg intratekalno, dan 1
<b>Ispitivanje ADE04</b>	
Predfaza	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oralno, dani 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 3-5; MTX 15 mg intratekalno, dan 1
Indukcijska terapija I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oralno, dani 1-5; VCR 2 mg i.v., dani 6, 13, 20; daunorubicin 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 6-7, 13-14
Indukcijska terapija II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), dani 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), dani 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> oralno, dani 26-46
Konsolidacijska terapija	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> oralno, dani 1-5; Vindezin 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., dan 1; MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), dan 1; Etopozid 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h) dani 4-5; Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, q 12 h), dan 5
<b>Ispitivanje AJP01</b>	
Indukcijska terapija	CP 1,2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 h), dan 1; Daunorubicin 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 h), dani 1-3; Vinkristin 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v., dani 1, 8, 15, 21; Prednizon 60 mg/m <sup>2</sup> /dan oralno
Konsolidacijska terapija	Izmjenični tok hemoterapije: visoka doza hemoterapije s MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), dan 1, i Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (q 12 h), dani 2-3, kroz 4 ciklusa
Održavanje	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., dan 1; Prednizon 60 mg/m <sup>2</sup> oralno, dani 1-5
<b>Ispitivanje AUS01</b>	
Indukcijsko-konsolidacijska terapija	Hiper-CVAD režim: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 h, q 12 h), dani 1-3; Vinkristin 2 mg i.v., dani 4, 11; Doksorubicin 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), dan 4; DEX 40 mg/dan na dane 1-4 i 11-14, naizmjenično s MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 h), dan 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 h, q 12 h), dani 2-3 (ukupno 8 ciklusa)
Održavanje	VCR 2 mg i.v. mjesečno kroz 13 mjeseci; Prednizon 200 mg oralno, 5 dana mjesečno kroz 13 mjeseci
Svi režimi liječenja uključuju primjenu steroida radi CNS profilakse.	
Ara-C: citozin arabinozid; CP: ciklofosamid; DEX: deksametazon; MTX: metotreksat; 6-MP: 6-merkaptopurin VM26: tenipozid; VCR: vinkristin; IDA: idarubicin; i.v.: intravenski	

*Pedijatrijski bolesnici:* u ispitivanju I2301, ukupno su 93 pedijatrijska, adolescentna i mlada odrasla bolesnika (u dobi od 1 do 22 godine) s Ph+ ALL bila uključena u otvoreno, multicentrično, sekvencijsko kohortno, nerandomizirano ispitivanje faze III u kojem su primali imatinib (340 mg/m<sup>2</sup>/dan) u kombinaciji s intenzivnom hemoterapijom nakon indukcijskog liječenja. Imatinib je povremeno primjenjivan, u kohortama 1-5, uz progresivno produženje i raniji početak primjene imatiniba od jedne do druge kohorte; kohorta 1 primala je najmanji intenzitet, a kohorta 5 primala je najveći intenzitet imatiniba (najduže trajanje u danima kontinuiranog uzimanja dnevne doze imatiniba tokom prvih ciklusa hemoterapije). Stalna svakodnevna izloženost imatinibu u ranoj fazi liječenja u kombinaciji s

hemoterapijom dovela je kod bolesnika iz kohorte 5 (n=50) do poboljšanja stope 4-godišnjeg preživljavanja bez događaja (EFS) u poređenju s bolesnicima iz kontrolne kohorte (n=120), koji su primali standardnu hemoterapiju bez imatiniba (69,6% u odnosu na 31,6%). Procijenjeno 4-godišnje ukupno preživljavanje u kohorti 5 bilo je 83,6% u poređenju s 44,8% u kontrolnoj kohorti. 20 od 50 (40%) bolesnika u kohorti 5 dobilo je transplantirane hematopoetske matične ćelije.

**Tabela 5. Režim hemoterapije korišten u kombinaciji s imatinibom u ispitivanju I2301**

Konsolidacijska terapija 1 (3 sedmice)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 1-5 Ifosfamid (1,8 g/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /doza svaka 3h, x 8 doza/dan, i.v.): dani 1-5 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 6-15 ili do porasta ABN (apsolutni broj neutrofila) > 1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti i.t. Metotreksat (prilagođen dobi): SAMO na dan 1 trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dan 8,15
Konsolidacijska terapija 2 (2 sedmice)	Metotreksat (5 g/m <sup>2</sup> kroz 24 sata, i.v.): dan 1 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> 36. sat, i.v.; 15 mg/ m <sup>2</sup> i.v. ili po svakih 6h x 6 doza) iii: dani 2 i 3 Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dan 1 ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> /doza svakih 12 h x 4, i.v.): dani 2 i 3 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 4-13 ili do porasta ABN > 1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti
Reindukcijska terapija 1 (3 sedmice)	VCR (1,5 mg/ m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 1, 8 i 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /dan bolus, i.v.): dani 1 i 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /doza svakih 12h x 4 doze, i.v.): dani 3 i 4 PEG-ASP (2500 IU/m <sup>2</sup> , i.m.): dan 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 5-14 ili do porasta ABN >1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 15 DEX (6 mg/ m <sup>2</sup> /dan, p.o.): dani 1-7 i 15-21
Intenzifikacijska terapija 1 (9 sedmica)	Metotreksat (5 g/m <sup>2</sup> tokom 24 sata, i.v.): dani 1 i 15 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> 36. sat, i.v.; 15 mg/ m <sup>2</sup> i.v. ili po svakih 6h x 6 doza) iii: dani 2, 3, 16 i 17 Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 27-36 ili do porasta ABN >1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti ARA-C (3 g/ m <sup>2</sup> , q12h, i.v.): dani 43, 44 L-ASP (6000 IU/ m <sup>2</sup> , i.m.): dan 44
Reindukcijska terapija 2 (3 sedmice)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 1, 8 i 15 DAUN (45 mg/ m <sup>2</sup> /dan bolus, i.v.): dani 1 i 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /doza svakih 12h x 4 doze, i.v.): dani 3 i 4 PEG-ASP (2500 IU/ m <sup>2</sup> , i.m.): dan 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 5-14 ili do porasta ABN >1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dan, p.o.): dani 1-7 i 15-21
Intenzifikacijska terapija 2 (9 sedmica)	Metotreksat (5 g/m <sup>2</sup> kroz 24 sata, i.v.): dani 1 i 15 Leucovorin (75 mg/ m <sup>2</sup> 36. sat, i.v.; 15 mg/ m <sup>2</sup> i.v. ili p.o. svakih 6h x 6 doza)iii: dani 2, 3, 16 i 17 Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1 i 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 27-36 do porasta ABN >1500 nakon najniže izmjerene vrijednosti ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , svakih 12h, i.v.): dani 43, 44 L-ASP (6000 IU/m <sup>2</sup> , i.m.): dan 44

Održavanje (8-sedmični ciklusi) Ciklusi 1-4	MTX (5 g/m <sup>2</sup> tokom 24 sata, i.v.): dan 1 Leucovorin (75 mg/m <sup>2</sup> 36. sat, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. ili p.o. svakih 6h x 6 doza) iii: dani 2 i 3 Trostruka i.t. terapija (prilagođena dobi): dani 1, 29 VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> , i.v.): dani 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dan p.o.): dani 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /dan, p.o.): dani 8-28 Metotreksat (20 mg/m <sup>2</sup> /sedmično, p.o.): dani 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> , i.v.): dani 29-33 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> , i.v.): dani 29-33 MESNA i.v. dani 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): dani 34-43
Održavanje (8-sedmični ciklusi) Ciklus 5	Kranijalno zračenje (samo blok br. 5) 12 Gy u 8 frakcija za sve bolesnike koji su CNS1 i CNS2 u trenutku dijagnoze 18 Gy u 10 frakcija za sve bolesnike koji su CNS3 u trenutku dijagnoze VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dan, p.o.): dani 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /dan, p.o.): dani 11-56 (Uskraćivanje 6-MP tokom 6-10 dana kranijalnog zračenja s početkom na dan 1 ciklusa 5. Započnite sa 6-MP 1. dana nakon završetka kranijalnog zračenja.) Metotreksat (20 mg/m <sup>2</sup> /sedmično, p.o.): dani 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Održavanje (8-sedmični ciklusi) Ciklusi 6-12	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /dan, i.v.): dani 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /dan, p.o.): dani 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /dan, p.o.): dani 1-56 Metotreksat (20 mg/m <sup>2</sup> /sedmično, p.o.): dani 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = faktor stimulacije rasta granulocita, VP-16 = etopozid, MTX = metotreksat, i.v. = intravenozno, s.c. = subkutano, i.t. = intratekhalno, p.o. = oralno, 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 = PEGasparaginaza, MESNA= 2-merkaptetan sulfonat natrij, iii= ili dok nivo MTX nije < 0,1 µM, , Gy= Gray

AIT07 ispitivanje bilo je multicentrično, otvoreno, randomizirano ispitivanje faze II/III koje je obuhvaćalo 128 bolesnika (1 do < 18 godina) liječenih imatinibom u kombinaciji s hemoterapijom.

Podaci o sigurnosti primjene iz ovog ispitivanja u skladu su sa sigurnosnim profilom imatiniba kod bolesnika s Ph+ ALL.

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

#### Klinička ispitivanja kod MDS/MPD

Iskustvo s imatinibom u ovoj indikaciji je vrlo ograničeno te se zasniva na stopama hematološkog i citogenetskog odgovora. Ne postoje kontrolisana klinička ispitivanja koja pokazuju kliničku korist ili povećano preživljavanje. Provedeno je jedno otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze II (ispitivanje B2225) za ispitivanje imatiniba u raznim populacijama bolesnika koji imaju bolesti opasne po život vezane uz Abl, Kit ili PDGFR protein tirozin kinaze. Ovo je kliničko ispitivanje uključivalo 7 bolesnika s MDS/MPD koji su liječeni imatinibom 400 mg dnevno. Tri bolesnika imala su potpuni hematološki odgovor (CHR), a jedan bolesnik je imao djelimičan hematološki odgovor (PHR). U vrijeme početne analize, kod tri od četiri bolesnika s utvrđenom PDGFR preraspodjelom gena razvio se hematološki odgovor (2 CHR i 1 PHR). Starost tih bolesnika se kretala od 20 do 72 godine.

Proveden je opservacijski registar (ispitivanje L2401) da bi se prikupili podaci o dugoročnoj sigurnosti primjene i efikasnosti kod bolesnika s mijeloproliferativnim neoplazmama s PDGFR- β preraspodjelom, a koji su liječeni imatinibom. 23 bolesnika uključena u ovaj registar primala su imatinib s medijanom dnevne doze od 264 mg (raspon: 100 do 400 mg) i medijanom vremena trajanja od 7,2 godine (raspon

od 0,1 do 12,7 godina). Zbog opservacijske prirode ovog registra, podaci hematološke, citogenetske i molekularne procjene bili su dostupni za 22, 9 odnosno 17 od 23 uključena bolesnika.

Uz konzervativnu pretpostavku da bolesnici kod kojih nedostaju podaci nisu odgovorili na terapiju, CHR je zabilježen kod 20/23 (87%) bolesnika, CCyR kod 9/23 (39,1%) bolesnika odnosno MR (engl. molecular response) kod 11/23 (47,8%) bolesnika. Kad se stopa odgovora računa kod bolesnika s barem jednom valjanom procjenom, stopa odgovora za CHR, CcyR i MR bila je 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) odnosno 11/17 (64,7%).

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

Ne postoje kontrolisana klinička ispitivanja kod pedijatrijskih bolesnika s MDS/MPD-om. U 4 publikacije zabilježeno je pet (5) bolesnika s MDS/MPD-om povezanim s preraspodjelom PDGFR gena. Starost ovih bolesnika bila je u rasponu od 3 mjeseca do 4 godine, a imatinib se primjenjivao u dozi 50 mg dnevno ili su doze bile u rasponu od 92,5 do 340 mg/m<sup>2</sup> dnevno. Svi su bolesnici postigli potpuni hematološki odgovor, citogenetski odgovor i/ili klinički odgovor.

#### Klinička ispitivanja kod HES/CEL-a

Provedeno je jedno otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze II (studija B2225) za ispitivanje imatiniba u različitim populacijama pacijenata koji su oboljeli od bolesti opasnih po život povezanih sa Abl, Kit ili PDGFR protein tirozin kinazama.

U tom kliničkom ispitivanju, 14 bolesnika s HES/CEL-om je liječeno imatinibom od 100 mg do 1000 mg dnevno. Dodatnih 162 bolesnika s HES/CEL-om, zabilježenih u 35 objavljenih prikaza slučajeva i serija slučajeva primali su imatinib u dozama od 75 mg do 800 mg dnevno. Citogenetske abnormalnosti su procijenjene kod 117 od ukupne populacije od 176 bolesnika. Kod 61 od tih 117 bolesnika identificirana je FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fuzijska kinaza. Dodatna četiri HES bolesnika su otkrivena kao FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -pozitivni u druga 3 objavljena slučaja. Svih 65 bolesnika s pozitivnom FIP1L1-PDGFR $\alpha$  fuzijskom kinazom postiglo je CHR koji se održavao mjesecima (raspon od 1+ do 44+ mjeseci izostavljen u trenutku izvještavanja). Kao što je zabilježeno u nedavnoj publikaciji, 21 od tih 65 bolesnika također je postiglo potpunu molekularnu remisiju s prosjekom praćenja od 28 mjeseci (raspon 13-67 mjeseci). Starost tih bolesnika kretala se od 25 do 72 godine. Dodatno, ispitivači su u prikazima slučajeva zabilježili i poboljšanja u simptomatologiji i drugim abnormalnostima disfunkcije organa. Poboljšanja su zabilježena u srčanom, nervnom tkivu, koži/potkožnom tkivu, dišnom/torakalnom/medijastinumu, mišićno-koštanom/vezivnom tkivu/krvožilnom i probavnom sistemu organa.

Ne postoje kontrolisana klinička ispitivanja kod pedijatrijskih bolesnika s HES/CEL-om. U tri publikacije zabilježena su tri (3) bolesnika s HES-om i CEL-om povezanim s preraspodjelom PDGFR gena. Starost ovih bolesnika bila je u rasponu od 2 do 16 godina, a imatinib se primjenjivao u dozi 300 mg/m<sup>2</sup> dnevno ili dozama u rasponu od 200 do 400 mg dnevno. Svi su bolesnici postigli potpuni hematološki odgovor, potpuni citogenetski odgovor i/ili potpuni molekularni odgovor.

#### Klinička ispitivanja kod inoperabilnog i/ili metastazirajućeg GIST

Kod bolesnika s inoperabilnim ili metastazirajućim malignim gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST) provedeno je jedno otvoreno, randomizirano, nekontrolisano, multinacionalno ispitivanje faze II. U to je ispitivanje uključeno i randomizirano 147 bolesnika kako bi dnevno primali 400 mg ili 600 mg oralno tokom perioda do 36 mjeseci. Starost tih bolesnika kretala se od 18 do 83 godine, a imali su patološku dijagnozu Kit-pozitivnog malignog GIST koji je bio inoperabilan i/ili metastatski.

Nakon pronalaska antigena, imunohistokemijske pretrage su rutinski provedene s Kit antitijelom (A-4502, poliklonski antiserum kunića, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, Kalifornija) prema analizi metodom kompleksa avidin-biotin-peroksidaze.

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

**Tabela 6. Najbolji tumorski odgovor u ispitivanju STIB2222 (GIST)**

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

Nije bilo razlika u stopama odgovora između dvije grupe doziranja. Značajan broj bolesnika koji je imao stabilnu bolest u vrijeme prethodne analize je postigao djelimičan odgovor s dužim liječenjem (prosječno praćenje od 31 mjesec). Prosječno vrijeme do odgovora bilo je 13 sedmica (95% CI 12-23). Prosječno vrijeme do neuspjeha liječenja kod bolesnika koji su odgovorili na terapiju bilo je 122 sedmice (95% CI 106-147), odnosno 84 sedmice (95% CI 71-109) u ukupno ispitivanoj populaciji. Prosječna vrijednost ukupnog preživljavanja nije postignuta. Kaplan-Meierova procjena za preživljavanje nakon 36-mjesečnog praćenja iznosila je 68%.

U dva klinička ispitivanja (ispitivanje B2222 i intergrupno ispitivanje S0033) dnevna doza imatiniba je povećana do 800 mg kod bolesnika kod kojih je došlo do progresije pri nižim dnevnim dozama od 400 mg ili 600 mg. Dnevna doza je povećana na 800 mg kod ukupno 103 bolesnika; 6 bolesnika je postiglo djelimični odgovor, a 21 stabilizaciju njihove bolesti nakon povećanja doze, uz ukupnu kliničku korist od 26%. Prema dostupnim podacima o sigurnosti primjene, izgleda da povećanje doze na 800 mg dnevno kod bolesnika kod kojih je došlo do progresije pri nižim dozama od 400 mg ili 600 mg dnevno ne utiče na sigurnosni profil imatiniba.

#### Klinička ispitivanja kod adjuvantnog liječenja GIST-a

U sklopu adjuvantnog liječenja, imatinib je ispitivan u multicentričnom, dvostruko slijepom, dugotrajnom placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju faze III (Z9001) koje je uključivalo 773 bolesnika. Starost tih bolesnika se kretala od 18 do 91 godine. Uključeni bolesnici imali su histološku dijagnozu primarnog GIST-a s imunohemijski dokazanom ekspresijom Kit proteina i veličinom tumora  $\geq 3$  cm u najvećem promjeru, uz potpunu makroskopsku resekciju primarnog GIST-a unutar 14-70 dana prije uključivanja u ispitivanje. Nakon resekcije primarnog GIST-a, bolesnici su randomizirani u jednu od dvije grupe: imatinib 400 mg/dan ili odgovarajući placebo tokom jedne godine.

Primarni cilj ispitivanja bilo je preživljavanje bez recidiva bolesti (eng. recurrence-free survival, RFS), definirano kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma recidiva ili smrti zbog bilo kojeg uzroka.

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

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

su u Tabeli 7. U grupama s niskim ili vrlo niskim rizikom nije uočena korist. Nije uočeno da bi liječenje povećavalo ukupno preživljavanje.

**Tabela 7. Sažetak analize preživljavanja bez recidiva bolesti (RFS) u ispitivanju Z9001 prema NIH i AFIP klasifikacijama rizika**

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

\* Potpuni period praćenja; NP - nije moguće procijeniti

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

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

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

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

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

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

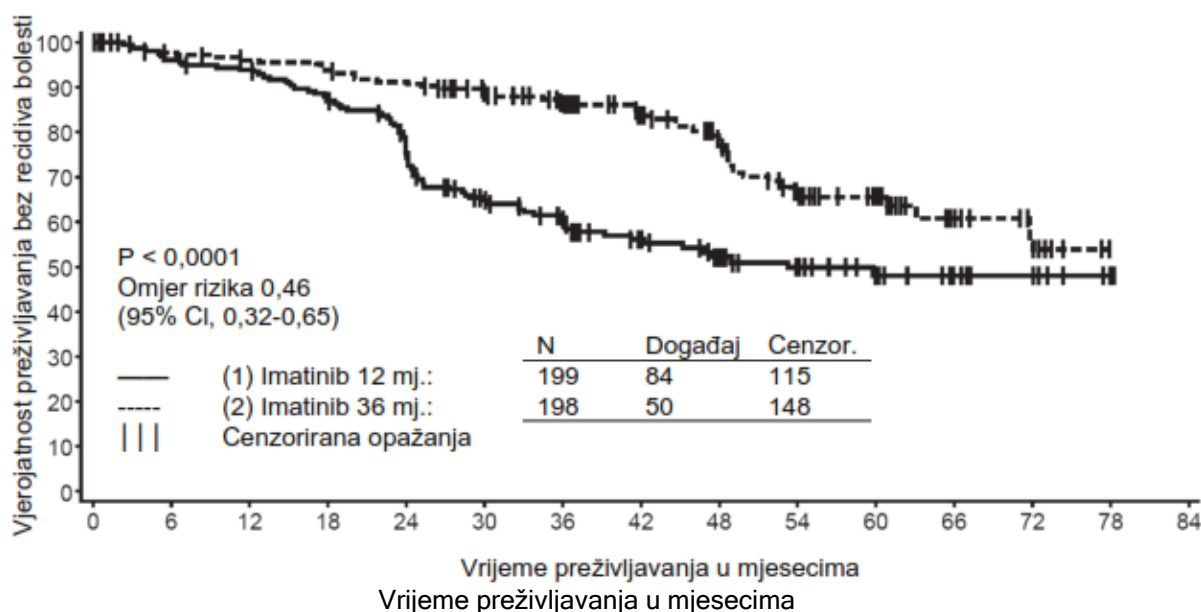
U ITT analizi koja uključuje cijelu populaciju ispitivanja je 36-mjesečno liječenje imatinibom bilo superiornije od 12-mjesečnog liječenja. U planiranoj analizi podgrupe prema vrsti mutacije je omjer rizika za preživljavanje bez recidiva bolesti kod 36-mjesečnog liječenja bolesnika s mutacijama na 11.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

**Tabela 8. 12-mjesečno i 36-mjesečno liječenje imatinibom (SSGXVIII/AIO ispitivanje)**

	Krak s 12-mjesečnim liječenjem	Krak s 36-mjesečnim liječenjem
<b>Preživljavanje bez recidiva bolesti</b>	<b>%(CI)</b>	<b>%(CI)</b>
12 mjeseci	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)

24 mjeseca	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 mjeseci	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 mjeseci	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 mjeseci	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
<b>Preživljavanje</b>		
36 mjeseci	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 mjeseci	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 mjeseci	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

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

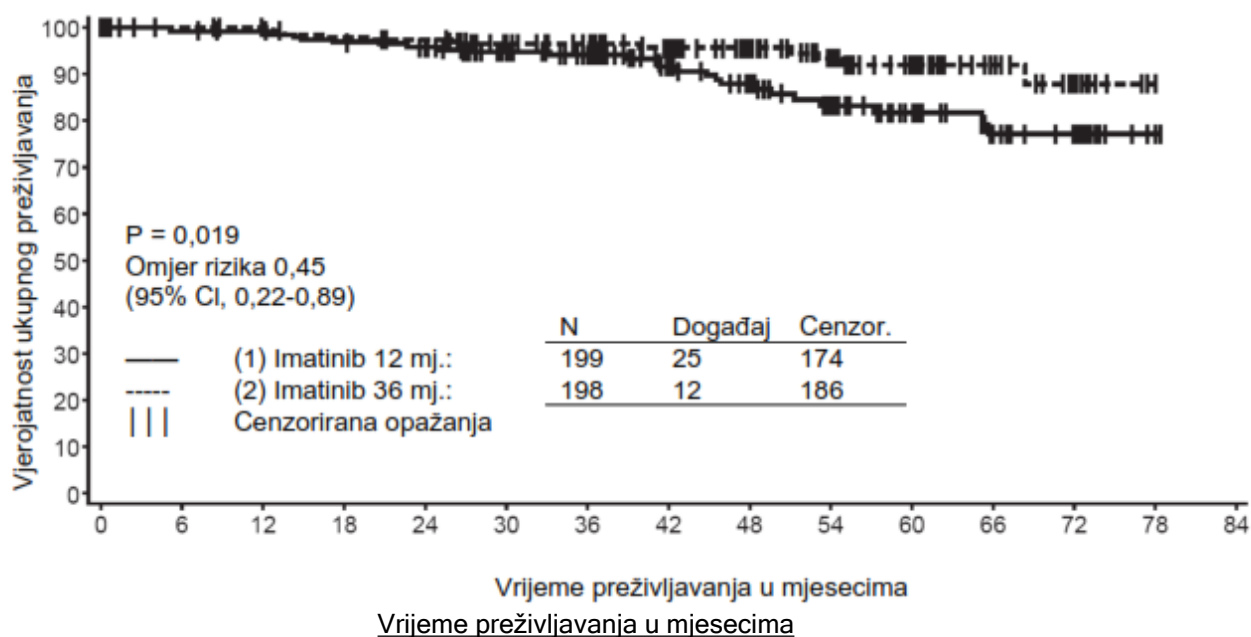


Broj bolesnika izloženih riziku: broj događaja

(1) 199:0 182:8 177:12 163:25 137:46 105:65 88:72 61:77 49:81 36:83 27:84 14:84 10:84 2:84 0:84

(2) 198:0 189:5 184:8 181:11 173:18 152:22 133:25 102:29 82:35 54:46 39:47 21:49 8:50 0:50

Slika 2. Kaplan-Meierova procjena ukupnog preživljavanja (ITT populacija)



Broj bolesnika izloženih riziku: broj događaja

(1) 199:0 190:2 188:2 183:6 176:8 156:10 140:11 105:14 87:18 64:22 46:23 27:25 20:25 2:25 0:25

(2) 198:0 196:0 192:0 187:4 184:5 164:7 152:7 119:8 100:8 76:10 56:11 31:11 13:12 0:12

Ne postoje kontrolisana ispitivanja kod pedijatrijskih bolesnika s c-Kit pozitivnim GIST-om. U 7 publikacija zabilježeno je sedamnaest (17) bolesnika s GIST-om (sa ili bez Kit i PDGFR mutacijama). Starost ovih bolesnika bila je u rasponu od 8 do 18 godina, a imatinib se primjenjivao u obje adjuvantne i metastatske postavbe pri rasponu doza od 300 do 800 mg dnevno. Za većinu pedijatrijskih bolesnika koji su liječili GIST nedostaju podaci koji potvrđuju c-kit ili PDGFR mutacije koje su mogle dovesti do mješovitih kliničkih ishoda.

#### Klinička ispitivanja kod DFSP

Provedeno je jedno otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje faze II (ispitivanje B2225) koje je uključivalo 12 bolesnika s DFSP-om liječenih imatinibom od 800 mg dnevno. Starost bolesnika s DFSP-om kretala se od 23 do 75 godina; DFSP je bio metastazirajući, lokalno recidivirajući nakon inicijalnog resekcijskog hirurškog zahvata te nije smatran podobnim za dodatni resekcijski hirurški zahvat u trenutku uključivanja u ispitivanje. Primarni dokaz djelotvornosti zasnivao se na objektivnim stopama odgovora. Od 12 uključenih bolesnika, 9 je imalo odgovor, jedan potpuni, a 8 djelimični. Tri bolesnika s djelimičnim odgovorom kasnije su postigla stanje bez bolesti uz pomoć hirurškog zahvata. Prosječno trajanje terapije u ispitivanju B2225 iznosilo je 6,2 mjeseca, s maksimalnim trajanjem od 24,3 mjeseca. U 5 objavljenih prikaza slučajeva zabilježeno je dodatnih 6 bolesnika s DFSP-om liječenih imatinibom, s rasponom starosti od 18 mjeseci do 49 godina. Odrasli bolesnici navedeni u objavljenoj literaturi su liječeni ili s 400 mg (4 slučaja) ili s 800 mg (1 slučaj) imatiniba dnevno. 5 bolesnika je imalo odgovor, 3 potpuni i 2 djelimični. Prosječno trajanje liječenja u objavljenoj literaturi kretalo se između 4 sedmice i više od 20 mjeseci. Translokacija t (17:22) [(q22;q13)] ili njezin genski proizvod, bila je prisutna kod gotovo svih bolesnika koji su odgovorili na liječenje imatinibom.

Ne postoje kontrolisana klinička ispitivanja kod pedijatrijskih bolesnika s DFSP-om. U 3 publikacije zabilježeno je pet (5) bolesnika s preraspodjelom DFSP i PDGFR gena. Starost ovih bolesnika bila je u rasponu od novorođenačke do 14 godina, a imatinib se primjenjivao u dozi 50 mg dnevno ili u rasponima doza od 400 do 520 mg/m<sup>2</sup> dnevno. Svi bolesnici postigli su djelimičan i/ili potpuni odgovor.

## **5.2. Farmakokinetičke karakteristike**

### Farmakokinetika imatiniba

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

### Apsorpcija

Srednja apsolutna bioraspoloživost za imatinib je 98%. Između bolesnika postojala je velika varijabilnost u AUC nivoima imatiniba u plazmi nakon oralne doze. Kada im je doza dana uz obrok s velikim sadržajem masti, brzina apsorpcije imatiniba se minimalno smanjila (11% smanjenje vrijednosti C<sub>max</sub> i produženje t<sub>max</sub> za 1,5 h), uz malo smanjenje AUC vrijednosti (7,4%) u odnosu na stanje gladovanja. Efekat prethodnog gastrointestinalnog hirurškog zahvata na apsorpciju lijeka nije ispitan.

#### Distribucija

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

#### Biotransformacija

Glavni metabolit u cirkulaciji kod ljudi je N-demetilirani piperazinski derivat koji je po *in vitro* potentnosti sličan matičnom jedinjenju. Utvrđeno je da AUC za taj metabolit u plazmi iznosi samo 16% AUC-a imatiniba. Vezanje N-demetiliranog metabolita na bjelančevine plazme je slično onom matičnog jedinjenja.

Imatinib i N-demetil metabolit zajedno su bili odgovorni za oko 65% cirkulirajuće radioaktivnosti (AUC<sub>(0-48h)</sub>). Preostala se cirkulirajuća radioaktivnost sastojala od određenog broja manje važnih metabolita.

*In vitro* rezultati pokazali su da je CYP3A4 bio glavni humani P450 enzim koji katalizira biotransformaciju imatiniba. Od grupe potencijalnih lijekova za istovremenu primjenu (acetaminofen, aciklovir, alopurinol, amfotericin, citarabin, eritromicin, flukonazol, hidroksiurea, norfloksacin, penicilin V), samo su eritromicin (IC<sub>50</sub> 50  $\mu$ M) i flukonazol (IC<sub>50</sub> 118  $\mu$ M) pokazali da inhibiraju metabolizam imatiniba u obimu koji bi mogao biti klinički značajan.

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

#### Eliminacija

Na osnovu izlučivanja spoja(eva) nakon oralne, <sup>14</sup>C-označene doze imatiniba, oko 81% doze izlučilo se u roku od 7 dana u stolici (68% doze) i urinu (13% doze). Na nepromijenjeni imatinib otpadalo je 25% doze (5% urin, 20% stolica), dok su ostalo bili metaboliti.

#### Farmakokinetika u plazmi

Nakon oralne primjene kod zdravih dobrovoljaca, t<sub>1/2</sub> bilo je oko 18 h, što navodi na zaključak da je doziranje jedanput na dan odgovarajuće. Povećanje srednje AUC vrijednosti uz povećanje doze bilo je linearno i proporcionalno dozi u intervalu od 25-1000 mg imatiniba nakon oralne primjene. Nije bilo promjene kinetike imatiniba nakon ponovljenog doziranja, a akumulacija je bila 1,5-2,5 puta veća u ravnotežnom stanju kada je lijek doziran jednom dnevno.

#### Farmakokinetika kod bolesnika s GIST-om

Kod bolesnika s GIST-om izloženost u ravnotežnom stanju bila je 1,5 x veća od one koja je zapažena kod bolesnika s CML-om uz isto doziranje (400 mg dnevno). Na osnovu preliminarne analize populacijske farmakokinetike kod bolesnika s GIST-om, utvrđeno je da tri varijable (albumin, WBC i bilirubin) imaju statistički značajan odnos s farmakokinetikom imatiniba. Smanjene vrijednosti albumina uzrokovale su smanjeni klirens (CL/f); a viši WBC nivoi (leukocita) su doveli do smanjenja CL/f vrijednosti. Međutim, te veze nisu dovoljno izražene da bi opravdale prilagođavanje doze. U toj bi populaciji bolesnika prisutnost metastaza u jetri mogla potencijalno dovesti do insuficijencije jetre i smanjenog metabolizma.

#### Farmakokinetika populacije

Na osnovu analize farmakokinetike populacije kod CML bolesnika, efekat dobi na volumen distribucije bio je malen (povećanje od 12% kod bolesnika starih > 65 godina). Smatra se da ta promjena nije klinički značajna. Efekat tjelesne težine na klirens imatiniba takav je da se za bolesnika koji je težak 50 kg očekuje da će srednji klirens biti 8.5 l/h, dok će se za bolesnika od 100 kg klirens povećati na 11,8

l/h. Za ove se promjene smatra da nisu dovoljne da bi opravdale prilagođavanje doze na osnovu kilograma tjelesne težine. Spol nema uticaj na kinetiku imatiniba.

#### Farmakokinetika kod djece

Kao i kod odraslih bolesnika, imatinib se brzo apsorbira nakon oralne primjene kod pedijatrijskih bolesnika i u ispitivanjima faze I i faze II. Doziranje kod djece od 260 odnosno 340 mg/m<sup>2</sup>/dan postiglo je istu izloženost, kao i doze od 400 mg i 600 mg kod odraslih bolesnika. Upoređivanje vrijednosti AUC<sub>(0-24)</sub> na dan 8 i dan 1 na nivou doze od 340 mg/m<sup>2</sup>/dan otkrila je 1,7-struku akumulaciju lijeka nakon ponovljenog doziranja jednom dnevno.

Na osnovu farmakokinetičke analize grupe populacije pedijatrijskih bolesnika s hematološkim poremećajima (CML, Ph+ALL ili drugim hematološkim poremećajima liječenim imatinibom), klirens imatiniba se povećava s povećanjem površine tijela (BSA). Nakon korekcije BSA efekata, ostali podaci demografije kao što su dob, tjelesna masa i indeks tjelesne mase nisu imale klinički značajan uticaj na izloženost imatiniba. Analiza je potvrdila da je izloženost imatiniba kod pedijatrijskih bolesnika koji su primali 260 mg/m<sup>2</sup> jednom dnevno (ne premašujući 400 mg jednom dnevno) ili 340 mg/m<sup>2</sup> jednom dnevno (ne premašujući 600 mg jednom dnevno) bila slična onoj kod odraslih bolesnika koji su primali imatinib 400 mg ili 600 mg jednom dnevno.

#### Oštećenje funkcije organa

Imatinib i njegovi metaboliti ne izlučuju se u značajnoj mjeri putem bubrega. Izgleda da bolesnici s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije bubrega imaju veću izloženost u plazmi od bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Povećanje je otprilike 1,5- do 2-struko, a odgovara 1,5-strukom povećanju α-kiselog glikoproteina u plazmi, za koji se imatinib snažno veže. Klirens slobodnog lijeka za imatinib je vjerovatno sličan između bolesnika s oštećenjem bubrega i onih s normalnom funkcijom bubrega, pošto izlučivanje putem bubrega predstavlja samo manji metabolički put eliminacije za imatinib (vidjeti poglavlja 4.2 i 4.4).

Iako su rezultati farmakokinetičke analize pokazali da postoji značajna razlika između ispitanika, srednja izloženost imatinibu nije se povećala kod bolesnika s različitim stepenom poremećaja funkcije jetre, u odnosu na bolesnike s normalnom funkcijom jetre (vidjeti poglavlja 4.2., 4.4. i 4.8.).

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

Pretklinički profil sigurnosti primjene imatiniba utvrđivan je kod pacova, pasa, majmuna i kunića.

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

Jetra je bila ciljani organ kod pacova i pasa. Kod obje su vrste zapažena blaga do umjerena povećanja nivoa transaminaza te mala smanjenja nivoa holesterola, triglicerida, ukupnih bjelančevina i albumina. U jetri pacova nisu uočene histopatološke promjene. Teška toksičnost za jetru zapažena je kod pasa koji su liječeni 2 sedmice, uz povišene jetrene enzime, hepatocelularnu nekrozu, nekrozu i hiperplaziju žučovoda.

Toksičnost za bubrege je uočena kod majmuna koji su liječeni 2 sedmice, uz fokalnu mineralizaciju i dilataciju bubrežnih kanalića i tubularnu nefrozu. Povišene koncentracije ureje u krvi (BUN) i kreatinina zapažene su kod nekoliko od tih životinja. U ispitivanju kod pacova koje je trajalo 13 sedmica zapažena je hiperplazija prijelaznog epitela u bubrežnoj papili te u mokraćnom mjehuru uz doze ≥ 6 mg/kg, bez promjena parametara za serum ili mokraću. Povećana stopa oportunističkih infekcija zapažena je kod hroničnog liječenja imatinibom.

U 39-sedmičnom ispitivanju na majmunima, nivo kod kojeg se ne uočava štetan uticaj (eng. no observed adverse effect level, NOAEL) nije utvrđen pri najnižoj dozi od 15 mg/kg, koja iznosi približno jednu trećinu maksimalne doze za ljude od 800 mg, zasnovano na veličini površine tijela. Rezultat liječenja kod tih životinja bilo je pogoršanje malarijskih infekcija koje su u normalnim okolnostima suprimirane.

Imatinib nije smatran genotoksičnim kada je ispitivan u *in vitro* testu na bakterijskim ćelijama (Ames test), u *in vitro* testu na ćelijama sisara (limfom miša) te u *in vivo* testu na mikronukleusu pacova. Pozitivni su genotoksični efekti dobiveni za imatinib u *in vitro* testu na ćelijama sisara (jajnik kineskog hrčka) na klastogenost (aberacija hromosoma) u prisutnosti metaboličke aktivacije.

Dva međuproizvoda proizvodnog procesa, koji su također prisutni u gotovom lijeku, su u Amesovom testu pozitivna na mutagenozu. Jedan od tih međuproizvoda je također bio pozitivan u testu na limfomu miša.

U ispitivanju plodnosti kod mužjaka pacova koji su primali dozu tokom 70 dana prije parenja, smanjila se težina testisa i epididimisa te postotak pokretljive sperme uz dozu od 60 mg/kg, što je približno jednako maksimalnoj kliničkoj dozi od 800 mg/dan, zasnovano na veličini površine tijela. To nije

zapaženo pri dozama od  $\leq 20$  mg/kg. Malo do umjereno smanjenje spermatogeneze također je zapaženo kod pasa pri oralnim dozama od  $\geq 30$  mg/kg. Kada su ženke pacova dobivale dozu tokom 14 dana prije parenja pa sve do gestacijskog dana 6, nije bilo efekta na parenje ili na broj skotnih ženki. Pri dozi od 60 mg/kg, ženke pacova su imale značajan postimplantacijski gubitak fetusa te smanjeni broj živih fetusa. To nije uočeno pri dozama od  $\leq 20$  mg/kg.

U ispitivanju prenatalnog i postnatalnog razvoja kod pacova, uočen je crveni vaginalni iscjedak u grupi koja je oralno primala 45 mg/kg/dan bilo na 14. bilo na 15. dan gestacije. Pri istoj dozi povećao se broj mrtvorodenih mladunaca, kao i onih koji su uginuli između postpartum dana 0 i 4. U F1 potomstvu, pri istoj dozi, smanjile su se prosječne tjelesne težine od poroda sve do konačnog žrtvovanja, a broj okota koji su postigli kriterij za prepucijsku separaciju bio je malo smanjen. Nije bilo utjecaja na F1 fertilitet, dok je pri 45 mg/kg/dan zapažen povećani broj resorpcija i smanjeni broj fetusa sposobnih za život. Nivo kod kojeg se ne uočava štetan uticaj (NOEL) i za roditeljske ženke i za F1 generaciju bila je 15 mg/kg/dan (jedna četvrtina maksimalne doze za ljude od 800 mg).

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

Nije bilo novih ciljnih organa identifikovanih u toksikološkim studijama razvoja mladunaca pacova (postporodajni dan 10-70) u odnosu na poznate ciljne organe kod odraslih pacova. U juvenilnim toksikološkim studijama, efekat na rast, kašnjenje vaginalnog otvaranja i prepucijskih odvajanja, zabilježeno na 0.3 do 2 puta u prosjeku kod pedijatrijske izloženosti na najvišoj preporučenoj dozi 340mg / m<sup>2</sup>. Osim toga, smrtnost je zabilježena kod mladih životinja (oko faze prestanka dojenja) pri izloženosti koja je iznosila otprilike 2 puta prosječne izloženosti kod djece sa najvišom preporučenom dozom 340 mg / m<sup>2</sup>.

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

Papilom/karcinom žlijezde prepucija/klitorisa su zabilježeni pri dozama od 30 mg/kg/dan više, što odgovara otprilike 0.5 ili 0.3 dnevne izloženosti kod ljudi (bazirano na AUC) kod 400 mg/dan ili 800 mg/dan te 0.4 dnevne izloženosti kod djece (zasnovano na AUC) kod 340 mg/m<sup>2</sup>/dan. Nivo kod kojeg se ne uočava štetni uticaj na ljude (NOEL) iznosio je 15 mg/kg na dan. Bubrežni adenom/karcinom, papilom mokraćnog mjehura i uretre, adenokarcinomi tankog crijeva, adenomi paratireoidnih žlijezda, benigni i maligni medularni tumori nadbubrežnih žlijezda i papilomi/karcinomi ne-žljezdanog želuca zabilježeni su uz dozu 60 mg/kg/dan, što odgovara otprilike 1,7 odnosno 1 puta dnevne izloženosti kod ljudi (na osnovu AUC) kod 400 mg/dan, odnosno 800 mg/dan te 1,2 puta dnevne izloženosti kod djece (na osnovu AUC) kod 340 mg/m<sup>2</sup>/dan. Nivo kod kojeg se ne uočava štetni uticaj (NOEL) iznosila je 30 mg/kg/dan.

Mehanizam i značaj ovih nalaza studije kancerogenosti kod pacova nije poznat za ljude.

Ne-neoplastična oštećenja koja nisu identificirana u prethodnim nekliničkim ispitivanjima javila su se kod kardiovaskularnog sistema, gušterače, endokrinih organa i zuba. Najvažnije promjene uključivale su srčanu hipertrofiju i dilataciju, što je dovelo do znakova srčane insuficijencije kod nekih životinja.

Aktivna supstanca imatinib pokazuje ekološki rizik za organizme u sedimentu.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Popis pomoćnih supstanci

#### *Jezgro tablete:*

Mikrokristalna celuloza  
Hidroksipropil metil celuloza (HPMC) E3  
Krospovidon (Kollidon CL)  
Koloidni silicij dioksid (Aerosil 200)  
Magnezij stearat

#### *Omotač tablete [Opadry II Orange (85F230022)]*

Polivinil alkohol  
Polietilen glikol (Macrogol)/PEG 3350

Žuti željezni oksid  
Talk  
Titanij dioksid  
Crveni željezni oksid

#### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

#### **6.3. Rok trajanja**

36 mjeseci.

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

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C, originalnom pakovanju.

#### **6.5. Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja kontejnera**

Prozirni blister od PVC-a /Aclar-Aluminijske folije.

IMATIS 100 mg filmom obložene tablete : U kutiji se nalazi 12 blistera sa po 10 filmom obloženih tableta (120 filmom obloženih tableta) i Uputstvo za pacijenta.

IMATIS 400 mg filmom obložene tablete : U kutiji se nalaze 3 blistera sa po 10 filmom obloženih tableta (30 filmom obloženih tableta) i Uputstvo za pacijenta.

#### **6.6. Uputstva za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Ostatke neiskorištenog lijeka ili otpadni materijal koji potiče od lijeka potrebno je odlagati u skladu sa lokalnim propisima o zaštiti okoline.

#### **6.7. Režim izdavanja**

ZU/Rp-Lijek se upotrebljava u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa; izuzetno se izdaje uz recept za potrebe nastavka bolničkog liječenja

#### **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)**

DEVA Holding A.Ş.  
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. No:1  
34303 Küçükçekmece/İSTANBUL  
Turska

#### **PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)**

DEVA HOLDİNG A.Ş.  
Çerkezköy Organize Sanayi Bölgesi, Karaağaç Mah. Fatih Bulvarı,  
No: 26 Kapaklı/Tekirdağ  
Turska

#### **NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Unifarm d.o.o. Lukavac  
Bistarac, Magistralni put bb bb  
75300 Lukavac  
Bosna i Hercegovina

#### **8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

IMATIS 120 x 100 mg filmom obložena tableta: 04-07.3-2-12625/24, od 14.05.2025.godine

IMATIS 30 x 400mg filmom obložena tableta: 04-07.3-2-12626/24, od 14.05.2025.godine

#### **9. DATUM REVIZIJE TEKSTA SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA**

14.05.2025.godine