20160165/66/67

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА BG/H/MR-5J316-8

07.01.2022

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иматиниб Адифарм 100 mg твърди капсули
Imatinib Adipharm 100 mg hard capsules
Иматиниб Адифарм 200 mg твърди капсули
Imatinib Adipharm 200 mg hard capsules
Иматиниб Адифарм 400 mg твърди капсули
Imatinib Adipharm 400 mg hard capsules

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Иматиниб Адифарм 100 mg твърди капсули
Всяка твърда капсула съдържа 100 mg иматиниб (*imatinib*), като мезилат (as mesilate).

Иматиниб Адифарм 200 mg твърди капсули
Всяка твърда капсула съдържа 200 mg иматиниб (*imatinib*), като мезилат (as mesilate).

Иматиниб Адифарм 400 mg твърди капсули
Всяка твърда капсула съдържа 400 mg иматиниб (*imatinib*), като мезилат (as mesilate).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка 100 mg твърда капсула съдържа 12.5 mg лактоза монохидрат.
Всяка 200 mg твърда капсула съдържа 25 mg лактоза монохидрат.
Всяка 400 mg твърда капсула съдържа 50 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Иматиниб Адифарм 100 mg твърди капсули
Бял до бледо жълт прах в твърди желатинови капсули размер „1“ с жълто тяло и капаче.

Иматиниб Адифарм 200 mg твърди капсули
Бял до бледо жълт прах в твърди желатинови капсули размер „0“ с тяло и капаче с цвят слонова кост.

Иматиниб Адифарм 400 mg твърди капсули
Бял до бледо жълт прах в твърди желатинови капсули размер „00“ с оранжево тяло и капаче.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Иматиниб е показан за лечение на

- възрастни и педиатрични пациенти с новодиагностицирана хронична миелоидна левкемия (ХМЛ), положителна за Филаделфийската хромозома (bcr-abl) (Ph+), при които костномозъчната трансплантация не е средство на първи избор за лечение.
- възрастни и педиатрични пациенти с Ph+ ХМЛ в хронична фаза след неуспешно лечение с интерферон-алфа, или във фаза на акцелерация или бластна криза.
- възрастни и педиатрични пациенти с новодиагностицирана остра лимфобластна левкемия, положителна за Филаделфийска хромозома (Ph+ОЛЛ), заедно с химиотерапия.
- възрастни пациенти с рецидив или рефрактерна Ph+ОЛЛ, като монотерапия.
- възрастни пациенти с миелодиспластично/миелопролиферативно заболяване(МДС/МПЗ), свързано с генни пренареждания на рецептора на тромбоцитния растежен фактор (PDGFR).
- възрастни пациенти с напреднал хипереозинофилен синдром (ХЕС) и/или хронична еозинофилна левкемия (ХЕЛ) с генни пренареждания на FIP1L1-PDGFRα.

Ефектът на иматиниб върху изхода от костномозъчната трансплантация не е установен.

Иматиниб е показан за

- лечение на възрастни с положителни за Kit (CD 117) неподлежащи на резекция и/или метастатични малигнени гастро-интестинални стромални тумори (ГИСТ).
- адювантна терапия при възрастни пациенти с повишен риск от рецидив след резекция на Kit (CD117)-позитивни ГИСТ. Пациентите с нисък или много нисък риск от рецидив не трябва да провеждат адювантна терапия.
- лечение на възрастни пациенти с нерезектабилна дерматофибросаркома протуберанс (ДФСП) и възрастни пациенти с рецидивиращи и/или метастатични ДФСП, които не са подходящи за хирургично лечение.

При възрастни и при педиатрични пациенти, ефективността на иматиниб при ХМЛ се основава на общата степен на хематологичното и цитогенетично повлияване и на преживяемостта без прогресия, на степента на хематологичното и цитогенетично повлияване при Ph+ОЛЛ, МДС/МПЗ, на степента на хематологичното повлияване при ХЕС/ХЕЛ и на обективната степен на повлияване при възрастни пациенти с нерезектабилни и/или метастатични ГИСТ и ДФСП и на преживяемостта без рецидив при адювантна терапия на ГИСТ. Опитът с иматиниб при пациенти с МДС/МПЗ, свързани с генни пренареждания на PDGFR е много ограничен (вж. точка 5.1). С изключение при ново диагностицирана хронична фаза на ХМЛ липсват контролирани клинични проучвания, показващи клинична полза или повишена преживяемост при тези заболявания.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да се започне от лекар с опит в лечението на пациенти със злокачествени хематологични заболявания и малигнени саркоми, в зависимост от случая.

Предписаната доза трябва да се прилага перорално с храна и голяма чаша вода, за да се сведе до минимум рискът от стомашно-чревно дразнене. Дозите от 400 mg или 600 mg трябва да се прилагат веднъж дневно, докато дневната доза от 800 mg трябва да се прилага по 400 mg два пъти дневно, сутрин и вечер. За пациентите (деца), които не могат да преглътнат капсулите, съдържанието им може да се разтвори в чаша негазирана вода или ябълков сок. Тъй като проучванията при животни показват репродуктивна токсичност и потенциалният риск за плода при хора е неизвестен, на жени в детеродна възраст, които отварят капсулите, се препоръчва да боравят със съдържанието

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

предпазливо и да избягват контакта с кожата, очите или вдишването му (вж. точка 4.6). Ръцете трябва да се измиват веднага след боравене с отворени капсули.

Дозировка

Дозировка при ХМЛ при възрастни пациенти

Препоръчваната доза иматиниб е 400 mg/дневно при възрастни пациенти в хронична фаза на ХМЛ. Хроничната фаза на ХМЛ се дефинира, когато всички от следните критерии са налице: бласти в кръвта и костния мозък < 15 %, базофили в периферната кръв < 20 %, тромбоцити > 100 x 10^9/l.

Препоръчваната доза иматиниб е 600 mg/дневно при възрастни пациенти в остра фаза.Фазата на акцелерация се дефинира от наличието на някой от следните критерии: бласти в кръвта или костния мозък ≥ 15 % но < 30 %, бласти плюс промиелоцити ≥ 30 % в кръвта или костния мозък (при < 30 % бласти), базофили в периферната кръв ≥ 20 %, тромбоцити, които не са свързани с терапията < 100 x 10^9/l.

Препоръчваната доза иматиниб е 600 mg/дневно при възрастни пациенти в бластна криза. Бластната криза се дефинира, като бласти ≥ 30% в кръвта или костния мозък или екстрамедуларно заболяване, различно от хепатоспленомегалия.

Продължителност на лечението: При клинични проучвания, лечението с иматиниб продължава до прогресиране на заболяването.
Не е изследван ефектът от спиране на лечението след постигане на пълен цитогенетичен отговор.

Повишаването на дозата от 400 mg до 600 mg или 800 mg при пациенти в хронична фаза на заболяването, или от 600 mg до максимум 800 mg (прилагани като 400 mg два пъти дневно) при пациенти във фаза на акцелерация или с бластна криза, може да се обсъжда при липса на тежки нежелани лекарствени реакции и тежка, несвързана с левкемията неутропения или тромбоцитопения при следните обстоятелства: прогресия на заболяването (по всяко време); неуспех да се постигне задоволителен хематологичен отговор след поне 3 месеца лечение; неуспех да се постигне цитогенетичен отговор след 12 месеца лечение; или загуба на постигнат преди това хематологичен и/или цитогенетичен отговор. Пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно след повишаване на дозата поради възможност за повишена честота на нежелани лекарствени реакции при по-високи дози.

Дозировка при ХМЛ при деца
Дозировката при деца трябва да се определя въз основа на телесната повърхност (mg/m^2). При деца и юноши в хронична фаза на ХМЛ и в авансирала фаза на ХМЛ се препоръчва дневна доза от 340 mg/m^2 (общата доза не трябва да надвишава 800 mg). Лечението може да се прилага като еднократна дневна доза или алтернативно дневната доза да се раздели на два приема – един сутрин и един вечер. Препоръката за дозата понастоящем се основава на малък брой педиатрични пациенти (вж. точки 5.1 и 5.2). Липсва опит с лечението на деца под 2-годишна възраст.

Повишаване на дозата от 340 mg/m^2 до 570 mg/m^2 дневно (не трябва да превишава общата доза от 800 mg), може да бъде обсъждано при деца при липса на тежки нежелани лекарствени реакции и тежка, несвързана с левкемията неутропения или тромбоцитопения при следните обстоятелства: прогресия на заболяването (по всяко време); непостигане на задоволителен хематологичен отговор след поне 3 месеца на лечение; непостигане на цитогенетичен отговор след 12 месеца на лечение; или загуба на постигнат преди това хематологичен и/или цитогенетичен отговор. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно след повишаване на дозата като се има предвид потенциала за повишена честота на нежелани лекарствени реакции при по-високи дози.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

Дозировка при Ph+ОЛЛ при възрастни пациенти
Препоръчителната доза иматиниб е 600 mg/ден при възрастни пациенти с Ph+ОЛЛ. Хематолозите, експерти в лечението на това заболяване, трябва да проследяват терапията във всичките ѝ фази.

Схема на лечение: Въз основа на наличните данни е доказано, че при възрастни пациенти с новодиагностицирана Ph+ОЛЛ иматиниб е ефикасен и безопасен, когато се прилага в дози от 600 mg/ден в комбинация с химиотерапия в индукционната, консолидационната и поддържащата фаза на химиотерапията (вж. точка 5.1). Продължителността на лечението с иматиниб може да бъде различна в зависимост от избраната програма за лечение, но като цяло по-продължителният прием на иматиниб дава по-добри резултати.

При възрастни пациенти с рецидив или рефрактерна Ph+ОЛЛ, монотерапията с иматиниб от 600 mg/ден е безопасна, ефективна и може да се прилага докато настъпи прогресия на заболяването.

Дозировка при Ph+ОЛЛ при деца
Дозата при деца се изчислява на базата на телесната повърхност (mg/m^2). Препоръчва се доза от 340 mg/m^2 дневно при деца с Ph+ОЛЛ (не трябва да се превишава общата доза от 600 mg).

Дозировка при МДС/МПЗ
Препоръчителната доза иматиниб е 400 mg/ден при възрастни пациенти с МДС/МПЗ.

Продължителност на лечението: В единственото проведено досега клинично проучване, лечението с иматиниб е продължило до прогресия на заболяването (вж. точка 5.1). Към момента на анализа, средната продължителност на лечението е 47 месеца (24 дни – 60 месеца).

Дозировка при ХЕС/ХЕЛ
Препоръчителната доза иматиниб е 100 mg/ден при възрастни пациенти с ХЕС/ХЕЛ.

Повишаване на дозата от 100 mg на 400 mg може да се извърши при липса на нежелани лекарствени реакции, ако оценката показва, че терапевтичният отговор е незадоволителен.

Лечението трябва да се продължи, докато пациентът се повлиява от него.

Дозировка при ГИСТ
При възрастни пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични малигнени ГИСТ препоръчваната доза на иматиниб е 400 mg/ден.

Известни са ограничени данни за ефекта на повишението на дозата от 400 mg до 600 mg или 800 mg при пациенти с прогресия при по-ниската доза (вж. точка 5.1).

Продължителност на лечението: При клиничните проучвания при пациенти с ГИСТ, лечението с иматиниб продължава до прогресиране на заболяването. Към момента на анализа продължителността на лечението е средно 7 месеца (7 дни до 13 месеца). Не е изследван ефектът от спирането на лечението след постигане на отговор.

Препоръчваната доза иматиниб, прилаган като адювантна терапия при възрастни пациенти след резекция на ГИСТ, е 400 mg/ден. Оптималната продължителност на лечението все още не е установена. Продължителността на лечението по време на клиничните изпитвания в подкрепа на тази индикация е била 36 месеца (вж. точка 5.1).

Дозировка при ДФСП
Препоръчителната доза иматиниб е 800 mg/ден при възрастни пациенти с ДФСП.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Промяна на дозата при нежелани реакции

Нехематологични нежелани реакции
Ако при употреба на иматиниб се развие тежка нехематологична нежелана реакция, лечението трябва да се прекрати, докато събитието отзвучи. След това лечението може да се възобнови в зависимост от началната тежест на събитието.

При повишаване на билирубина > 3 пъти над горната референтна граница (IULN) или на чернодробните трансаминази > 5 пъти спрямо IULN лечението с иматиниб трябва да се преустанови, докато стойностите на билирубина се върнат до < 1,5 пъти спрямо IULN, а нивата на трансаминазите < 2,5 пъти спрямо IULN. След това лечението с иматиниб може да се продължи с понижена дневна доза. При възрастни дозата трябва да се понижи от 400 на 300 mg или от 600 на 400 mg, или от 800 mg на 600 mg, а при деца от 340 на 260 mg/m^2/ден.

Хематологични нежелани реакции
При тежка неутропения и тромбоцитопения се препоръчват понижаване на дозата или прекъсване на лечението, както е посочено в таблицата по-долу.

Промени в дозата при неутропения и тромбоцитопения:

Терапевтични показания	**Неутропенична и тромбоцитопенична токсичност**	**Промяна на дозировката**
ХЕС/ХЕЛ (начална доза 100 mg)	ANC <1,0 x 10^9/l и/или тромбоцити <50 x 10^9/l	1. Прекратете приема на иматиниб, до възстановяването на ANC ≥1,5 x 10^9/l и тромбоцитите ≥75 x 10^9/l. 2. Възобновете лечението с иматиниб на предишната доза (т.е. тази, преди тежката нежелана лекарствена реакция).
Хронична фаза на ХМЛ, МДС/МПЗ и ГИСТ (начална доза 400 mg) ХЕС/ХЕЛ (в доза от 400 mg)	ANC <1,0 x 10^9/l и/или тромбоцити <50 x 10^9/l	1. Прекратете приема на иматиниб, до възстановяването на ANC ≥1,5 x 10^9/l и тромбоцитите ≥75 x 10^9/l. 2. Възобновете лечението с иматиниб на предишната доза (т.е. преди тежката нежелана реакция). 3. В случай на повторно понижение на ANC <1,0 x 10^9/l и/или тромбоцити <50 x 10^9/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с понижена доза от 300 mg.
Педиатрични пациенти с ХМЛ в хронична фаза (в доза 340 mg/m^2)	ANC <1,0 x 10^9/l и/или тромбоцити < 50 x 10^9/l	1. Прекратете приема на иматиниб до възстановяването на ANC ≥ 1,5 x 10^9/l и тромбоцити ≥ 75 x 10^9/l. 2. Възобновете лечението с иматиниб с предишната доза (т.е. преди тежката нежелана реакция). 3. В случай на повторно понижение на ANC <1,0 x 10^9/l и/или тромбоцити <50 x 10^9/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с понижена доза от 260 mg/m^2.
Фаза на акцелерация	[a]ANC <0,5 x 10^9/l и/или тромбоцити <10 x 10^9/l	1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия).

ХМЛ и бластна криза и Ph+ОЛЛ (начална доза 600 mg)		2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на иматиниб до 400 mg. 3. Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, понижете допълнително дозата до 300 mg. 4. Ако цитопенията персистира в продължение на 4 седмици и все още не е свързана с левкемията прекратете приложението на иматиниб до възстановяване на ANC $\geq 1 \times 10^9$/l и тромбоцитите $\geq 20 \times 10^9$/l и след това възобновете лечението с 300 mg.
Фаза на акцелерация на ХМЛ и бластна криза в детска възраст (начална доза 340 mg/m^2)	[a]ANC <0,5 x 10^9/l и/или тромбоцити < 10 x 10^9/l	1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия). 2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на иматиниб до 260 mg/m^2. 3. Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, понижете допълнително дозата до 200 mg/m^2. 4. Ако цитопенията персистира в продължение на 4 седмици и все още не е свързана с левкемията прекратете приложението на иматиниб до възстановяване на ANC $\geq 1 \times 10^9$/l и тромбоцитите $\geq 20 \times 10^9$/l и след това възобновете лечението с 200 mg/m^2.
ДФСП (в доза от 800 mg)	ANC <1,0 x 10^9/l и/или тромбоцити <50 x 10^9/l	1. Прекратете приема на иматиниб, до възстановяването на ANC $\geq 1,5 \times 10^9$/l и тромбоцитите $\geq 75 \times 10^9$/l. 2. Възобновете лечението с иматиниб с доза от 600 mg. 3. При повторно понижение на ANC <1,0 x 10^9/l и/или тромбоцити <50 x 10^9/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с понижена доза от 400 mg.
ANC = абсолютен брой на неутрофилите [a] поява след поне 1 месец лечение		

Специални популации

Педиатрична употреба: Липсва опит при деца с ХМЛ под 2-годишна възраст и с Ph+ОЛЛ под 1 годишна възраст (вж. точка 5.1). Съществува много ограничен опит при деца с МДС/МПЗ, ДФСП, ГИСТ и ХЕС/ХЕЛ..

Безопасността и ефикасността на иматиниб при деца с МДС/МПЗ, ДФСП, ГИСТ и ХЕС/ХЕЛ на възраст под 18 годишна възраст не са установени в клинични изпитвания. Наличните понастоящем публикувани данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат направени.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Чернодробна недостатъчност: Иматиниб се метаболизира предимно през черния дроб. На пациентите с лека, умерена или тежко изразена чернодробна дисфункция трябва да се назначава минималната препоръчителна доза от 400 mg дневно. Дозата може да се понижи, ако не се понася (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Класификация на чернодробната дисфункция:

Чернодробна дисфункция	Функционални чернодробни изследвания
Лека	Общ билирубин: = 1,5 ULN AST: >ULN (може да е нормален или <ULN, ако общият билирубин е >ULN)
Умерена	Общ билирубин: >1,5-3,0 ULN AST: всяка стойност
Тежка	Общ билирубин: >3-10 ULN AST: всяка стойност

ULN = горна граница на нормата за лабораторията
AST = аспартат аминотрансфераза

Бъбречна недостатъчност: При пациенти с бъбречна дисфункция или при пациенти на диализа трябва да се прилага минималната препоръчителна доза от 400 mg дневно като начална доза. Все пак при тези пациенти се препоръчва повишено внимание. Дозата може да бъде понижена, ако не се понася. Ако се понася добре, дозата може да бъде повишена при липса на ефикасност (вж. точки 4.4 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст: Фармакокинетиката на иматиниб не е изследвана специално при пациенти в старческа възраст. В клинични проучвания, проведени при възрастни пациенти, в които над 20% от пациентите са на възраст над 65 години, не се наблюдават статистически значими свързани с възрастта фармакокинетични различия. Не са необходими специални препоръки за дозата при пациенти в старческа възраст.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Когато иматиниб се прилага съвместно с други лекарствени продукти съществува възможност за лекарствени взаимодействия. Необходимо е повишено внимание при прием на иматиниб с протеазни инхибитори, азолови антимикотици, определени макролиди (вж. точка 4.5), CYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен прозорец (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, ерготамин, диерготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин) или варфарин и други кумаринови производни (вж. точка 4.5).

Съвместната употреба на иматиниб и лекарствени продукти, които са индуктори на CYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или *Hypericum perforatum*, известен още като жълт кантарион) може значително да понижи експозицията на иматиниб и е възможно да повиши риска от терапевтичен неуспех. Ето защо, едновременната употреба на мощни индуктори на CYP3A4 заедно с иматиниб трябва да се избягва (вж. точка 4.5).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Хипотиреоидизъм
Клинични случаи на хипотиреоидизъм са били докладвани при тиреоидектомирани пациенти със заместителна терапия с левотироксин по време на лечението с иматиниб (вж. точка 4.5). При такива пациенти стойностите на тиреоидстимулиращия хормон (ТСХ) трябва да се наблюдават внимателно.

Хепатотоксичност
Метаболизмът на иматиниб е предимно чернодробен и само 13% се екскретират през бъбреците. При пациенти с нарушена чернодробна функция (леко, средно, тежко изразена), внимателно трябва да се проследяват периферната кръвна картина и чернодробните ензими (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2). Трябва да се отбележи, че е възможно пациентите с ГИСТ да имат чернодробни метастази, които могат да доведат до чернодробно увреждане.

При употреба на иматиниб са наблюдавани случаи на чернодробно увреждане, включително чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза. При комбиниране на иматиниб с високодозови химиотерапевтични схеми се наблюдава повишаване на честотата на сериозните чернодробни нежелани реакции. При комбиниране на иматиниб с химиотерапевтични схеми, за които също е известно, че са свързани с нарушение на чернодробната функция, чернодобната функция трябва да се проследява внимателно (вж. точки 4.5 и 4.8).

Задръжка на течности
При приблизително 2,5% от пациентите с новодиагностицирана ХМЛ, приемащи иматиниб, се съобщава за задържане на много течности (плеврални изливи, оток, белодробен оток, асцит, повърхностен оток), поради което настоятелно се препоръчва телесното тегло на пациентите да се проследява редовно. Неочаквано бързото повишаване на телесното тегло трябва да се изяснява внимателно и ако е необходимо да се предприемат съответни поддържащи грижи и терапевтични мерки. В клинични проучвания се наблюдава повишена честота на тези събития при пациентите в старческа възраст и тези с предхождаща анамнеза за сърдечно заболяване. Ето защо при пациенти с нарушена сърдечна функция трябва да се подхожда с повишено внимание.

Пациенти със сърдечно заболяване
Пациенти със сърдечно заболяване, рискови фактори за сърдечна недостатъчност или анамнеза за бъбречна недостатъчност трябва да се наблюдават внимателно, а всеки пациент с признаци или симптоми, характерни за сърдечна или бъбречна недостатъчност, трябва да бъде изследван и лекуван.

При пациенти с хипереозинофилен синдром (ХЕС) с окултна инфилтрация на ХЕС клетки в миокарда, изолираните случаи на кардиогенен шок/левокамерна дисфункция в началото на лечението с иматиниб се свързват с ХЕС клетъчна дегранулация. Съобщава се, че състоянието е било обратимо при приложение на системни стероиди, мерки за поддържане на кръвообращението и временно прекратяване на иматиниб. При ХЕС/ХЕЛ популацията преди началото на лечението с иматиниб трябва да се направи внимателна оценка на съотношението полза/риск, тъй като са съобщавани нечести сърдечносъдови нежелани реакции, свързани с иматиниб.

Възможно е миелодиспластичните/миелопролиферативните заболявания с PDGFR генни пренареждания да са свързани с високи стойности на еозинофилите. Ето защо, преди да се приложи иматиниб на пациенти с ХЕС/ХЕЛ и на пациенти с МДС/МПЗ, свързани с високи стойности на еозинофилите трябва да се извърши оценка от кардиолог, да се направи електрокардиограма и да се определи серумният тропонин. Ако има отклонения, при започване на терапията трябва да се проведе консултация с кардиолог и едновременно с иматиниб профилактично да се приложат системни кортикостероиди (1-2 mg/kg) в продължение на една или две седмици.

Гастроинтестинален кръвоизлив

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

В проучване при пациенти с нерезектабилни и/или метастатични ГИСТ се съобщава както за гастроинтестинални, така и за вътретуморни кръвоизливи (вж. точка 4.8). От наличните данни не са установени предразполагащи фактори (напр. размер на тумора, локализация на тумора и коагулационни нарушения), които да показват, че при пациентите с ГИСТ съществува риск за някой от двата вида кръвоизливи. Тъй като повишената васкуларизация и склонност към кървене са част от естествения клиничен ход на ГИСТ, при всички пациенти трябва да се прилагат стандартна практика и процедури за проследяването и овладяването на кръвоизливи.

Освен това, по време на постмаркетинговия опит при пациенти с ХМЛ, ОЛЛ и други заболявания се съобщава за стомашна антрална съдова ектазия (GAVE) - рядка причина за гастроинтестинален кръвоизлив (вж. точка 4.8). Когато е необходимо, може да се обмисли преустановяване на лечението с иматиниб.

Тумор-лизис синдром
Поради възможно възникване на тумор-лизис синдром (ТЛС), преди започване на лечението с иматиниб се препоръчва коригиране на клинично значимата дехидратация и високите стойности на пикочна киселина (вж. точка 4.8).

Реактивация на хепатит В
Наблюдавана е реактивация на хепатит В при пациенти, които са хронични носители на този вирус, след като приемат BCR-ABL тирозинкиназни инхибитори. В някои случаи настъпва остра чернодробна недостатъчност или фулминантен хепатит, водещ до чернодробна трансплантация или фатален изход.
Преди да започнат лечение с Иматиниб, пациентите трябва да бъдат изследвани за HBV инфекция. Преди да започнат лечение, пациентите с позитивна серология за хепатит В (включително тези с активно заболяване) и пациенти, които са положителни за HBV инфекция по време на лечение, трябва бъдат консултарани със специалисти в лечението на хепатит В. Носителите на HBV, които имат нужда от лечение с Иматиниб, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след края на лечението (вж. Точка 4.8).

Фототоксичност
Излагането на директна слънчева светлина трябва да се избягва или намали до минимум поради риска от фототоксичност, свързана с лечението с иматиниб. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да използват предпазни средства като предпазно облекло и слънцезащитни продукти с висок слънцезащитен фактор (SPF).

Тромботична микроангиопатия
BCR-ABL тирозинкиназните инхибитори (ТКИ) се свързват с тромботична микроангиопатия (ТМА), включително съобщения на отделни случаи при иматиниб (виж точка 4.8). Ако при пациенти на лечение с иматиниб възникнат лабораторни или клинични находки, свързани с ТМА, лечението трябва да се преустанови и да се направи задълбочена оценка за ТМА, включително определяне на активността на ADAMTS13 и наличието на анти-ADAMTS13 антитела. Ако анти-ADAMTS13 антителата са повишени, съчетани с ниска активност на ADAMTS13, лечението с иматиниб не трябва да се подновява.

Лабораторни изследвания
По време на лечението с иматиниб редовно трябва да се извършва изследване на пълната кръвна картина. Лечението с иматиниб на пациентите с ХМЛ е свързано с неутропения или тромбоцитопения. Честотата на тези цитопении обаче, вероятно е свързана със стадия на заболяването, в който се прилага лечението, и те са по-чести при пациенти с ХМЛ във фаза на акцелерация или бластна криза в сравнение с пациентите в хронична фаза на ХМЛ. Лечението с иматиниб може да се прекрати или дозата може да се понижи според препоръките в точка 4.2.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

При пациентите, получаващи иматиниб, редовно трябва да се проследява чернодробната функция (трансаминази, билирубин, алкална фосфатаза).

При пациенти с нарушена бъбречна функция, плазмената експозиция на иматиниб е по-висока отколкото при пациенти с нормална бъбречна функция, вероятно поради повишени плазмени концентрации на алфа-киселия гликопротеин (AGP) (иматиниб-свързващ протеин) при тези пациенти. При пациентите с бъбречна недостатъчност трябва да се прилага минималната начална доза. Пациентите с тежка бъбречна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. Дозата може да бъде понижена, ако не се понася (вж. точки 4.2 и 5.2).

Продължителното лечение с иматиниб може да бъде свързано с клинично значимо намаляване на бъбречната функция. Поради тази причина бъбречната функция трябва да бъде оценена преди започване на лечението с иматиниб и да бъде внимателно проследявана по време на лечението, като се обърне специално внимание на пациентите, изложени на рискови фактори за развитие на бъбречна дисфункция. Ако се наблюдава бъбречна дисфункция, трябва да бъде предписано подходящо лечение в съответствие със стандартите за лечение.

Педиатрична популация
При деца и подрастващи, приемащи иматиниб, има съобщения за изоставане в растежа. В обсервационно проучване при педиатричната популация с ХМЛ се съобщава за статистически значимо (но с неопределено клинично значение) понижение в медианата на скоровете за стандартно отклонение в ръста след 12 и 24 месеца лечение в две малки подгрупи, независимо от пубертетния статус или пола. Препоръчва се внимателно проследяване на растежа при децата на лечение с иматиниб (виж. Точка 4.8).

Лактоза
Иматиниб Адифарм съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Активни вещества, които могат да повишат плазмените концентрации на иматиниб:
Веществата, които инхибират активността на цитохром P450 изоензима CYP4A4 (напр. протеазни инхибитори, като индинавир, лопинавир/ритонавир, ритонавир, саквинавир, телапревир, нелфинавир, боцепревир; азоловите антимикотици, като кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол; някои макролиди, като еритромицин, кларитромицин и телитромицин) могат да забавят метаболизма и да повишат концентрациите на иматиниб. При здрави лица има значимо повишение на експозицията на иматиниб (средната C_{max} и AUC на иматиниб нарастват съответно с 26 % и 40 %), ако той се прилага заедно с единична доза кетоконазол (CYP3A4 инхибитор). Трябва да се подхожда предпазливо, ако иматиниб се прилага съвместно с инхибитори от групата на CYP3A4 ензимите.

Активни вещества, които могат да понижат плазмените концентрации на иматиниб:
Веществата, които са индуктори на активността на CYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фосфенитоин, примидон или *Hypericum perforatum*, известен още като жълт кантарион) могат значително да понижат експозицията на иматиниб и по този начин е възможно да повишат риска за неуспех на терапията. Предварителното прилагане на многократни дози рифампицин 600 mg, последвано от единична доза 400 mg иматиниб, води до понижение на C_{max} и $AUC_{(0-\infty)}$ с поне 54 % и 74 % от съответните стойности без лечение с рифампицин. Подобни резултати са наблюдавани при пациенти с малигнени глиоми, които са лекувани с иматиниб по време на приема на ензим-индуциращи антиепилептични лекарства (EIAEDs), като карбамазепин, оксикарбазепин и фенитоин. Плазмената AUC на иматиниб се понижава със 73 % в сравнение с пациентите, които не приемат EIAEDs. Трябва да се избягва съвместната употреба на рифампицин или други мощни индуктори на CYP3A4 и иматиниб.

Активни вещества, чиито плазмени концентрации могат да се променят от иматиниб
Иматиниб повишава средните Cmax и AUC на симвастатин (субстрат на CYP3A4) съответно 2 и 3,5 пъти, което показва инхибиране на CYP3A4 от иматиниб, поради което се препоръчва повишено внимание, ако иматиниб се прилага със субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс (напр. циклоспорин,пимозид, такролимус, сиролимус, ерготамин, диерготамин, фентанил, алфентанил, терфенадин, бортезомид, доцетаксел и хинидин). Иматиниб може да повиши плазмените концентрации на други метаболизирани от CYP3A4 лекарства (напр. триазоло-бензодиазипини, блокери на калциевите канали от дихидропиридинов тип, определени инхибитори на HMG-CoA редуктазата, напр. статини и т.н.).

Тъй като е установен повишен риск от кървене, свързан с употребата на иматиниб (напр. хеморагия), пациентите, които се нуждаят от антикоагулантна терапия, трябва да получават нискомолекулен или стандартен хепарин вместо кумаринови производни, като варфарин.

In vitro иматиниб инхибира активността на цитохром P450 изоензима CYP2D6 в концентрации, подобни на тези, които повлияват активността на CYP3A4. Иматиниб в дози от 400 mg два пъти дневно има инхибиращ ефект върху CYP2D6-медиирания метаболизъм на метопролол, с приблизително повишение на C_{max} и AUC на метопролол, с 23% (90% CI [1,16-1,30]). Не е необходимо коригиране на дозировката, когато иматиниб се приема едновременно с CYP2D6 субстрати, но все пак е необходимо повишено внимание при CYP2D6 субстрати с тясна терапевтична ширина, като метопролол. При пациенти, лекувани с метопролол, трябва да се провежда клинично наблюдение.

In vitro иматиниб инхибира *O*-глюкуронирането на парацетамол при стойност на Ki – 58,5 micromol/l. *In vivo* не е наблюдавано подобно инхибиране при съвместно приложение на иматиниб 400 mg и парацетамол 1 000 mg. Приложение на по-високи дози иматиниб и парацетамол не е проучвано.

Следователно трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се прилага едновременно високи дози иматиниб заедно с парацетамол.

При пациенти с тиреоидектомия, които приемат левотироксин, плазмената експозиция на левотироксин може да бъде понижена при едновременно приложение с иматиниб (вж. точка 4.4). Поради тази причина се препоръчва повишено внимание. Все пак, понастоящем не е известен механизмът на наблюдаваното взаимодействие.

При пациентите с Ph+ОЛЛ има клиничен опит от едновременното приложение на иматиниб заедно с химиотерапия (вж. точка 5.1), но лекарствените взаимодействия между иматиниб и химиотерапевтичните схеми не са добре охарактеризирани. Нежеланите лекарствени реакции на иматиниб, напр. хепатотоксичност, миелосупресия или други, могат да се увеличат и има съобщения, че едновременната употреба с L-аспарагиназа може да се свърже с повишена хепатотоксичност (вж. точка 4.8). Следователно употребата на иматиниб в комбинация изисква специални предпазни мерки.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал
Жени с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко 15 дни след спиране на лечението с иматиниб.

Бременност

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Има ограничени данни за употребата на иматиниб при бременни жени. Има постмаркетингови съобщения за спонтанни аборти и вродени аномалии при новородени от жени, които са приемали иматиниб по време на бременност. Проучвания върху животни, обаче, показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3) и потенциалният риск за плода не е известен. Иматиниб не трябва да се прилага по време на бременност, освен при категорична необходимост. Ако той се използва по време на бременност, пациентката трябва да бъде информирана за възможния риск за плода.

Кърмене
Налице е ограничена информация относно разпределението на иматиниб в кърмата. Изпитвания при две кърмачки показват, че както иматиниб, така и неговият активен метаболит могат да преминат в кърмата при хора. Установено е, че съотношението кърма-плазма, проучено при една пациентка, е 0,5 за иматиниб и 0,9 за метаболита му, което предполага по-високо разпределение на метаболита в кърмата. Като се има предвид общата концентрация на иматиниб и метаболита му и максималният дневен прием на кърма от кърмачета, би могло да се очаква, че общата експозиция ще е ниска (~10% от терапевтичната доза). Независимо от това, тъй като ефектите от експозицията на кърмачето на ниски дози иматиниб не са известни, жените не трябва да кърмят по време на лечението и най-малко 15 дни след спиране на лечението с иматиниб.

Фертилитет
При неклинични изпитвания, фертилитетът при мъжки и женски плъхове не е засегнат въпреки, че са наблюдавани ефекти върху репродуктивните параметри (вж. точка 5.3). Не са провеждани изпитвания при пациенти, приемащи иматиниб и неговите ефекти върху фертилитета и гаметогенезата. Пациентите, които се притесняват относно влиянието на лечението с иматиниб върху фертилитета им, трябва да се консултират с лекуващия си лекар.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

На пациентите трябва да се обясни, че биха могли да почувстват нежелани реакции, като замаяност, замъглено зрение или сънливост по време на лечението с иматиниб. Ето защо трябва да се препоръча предпазливост при шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност
При пациенти в напреднал стадий на злокачествено заболяване е възможно да има множество припокриващи се медицински заболявания, което затруднява оценката на причинно-следствената връзка за нежеланите реакции поради разнообразието на симптоми, свързани с основното заболяване, неговата прогресия и съвместното приложение на множество лекарствени продукти.

В клинични проучвания при ХМЛ преустановяването на приема на лекарството, поради свързани с него нежелани лекарствени реакции се наблюдава при 2,4 % от новодиагностицираните пациенти, при 4 % от пациентите в късен хроничен стадий след неуспех от лечението с интерферон, при 4 % от пациентите във фаза на акцелерация след неуспех от лечението с интерферон и при 5 % от пациентите с бластна криза след неуспех от лечението с интерферон. При ГИСТ приложението на изследвания лекарствен продукт е спряно при 4 % от пациентите, поради свързани с лекарствения продукт нежелани лекарствени реакции.

Нежеланите реакции при всички показания са сходни, с две изключения. По-често се наблюдава миелосупресия при пациенти с ХМЛ, отколкото при тези с ГИСТ, което вероятно се дължи на основното заболяване. В проучване при пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ, 7 (5 %) пациенти получават гастроинтестинално кървене от 3/4 степен по СТС (2 пациенти), вътретуморно кървене (3 пациенти) или и двете (1 пациент). Местата на гастроинтестиналния тумор може би са източници на гастроинтестиналното кървене (вж. точка 4.4). Гастроинтестиналното и

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

туморното кървене могат да бъдат сериозни и понякога фатални. Най- често съобщаваните (≥10%) нежелани лекарствени реакции, свързани с лекарствения продукт, и в двата случая са леко гадене, повръщане, диария, коремна болка, умора, миалгия, мускулни крампи и обрив. Повърхностните отоци са *честа находка във всички изпитвания и са предимно периорбитални* или оток на долните крайници. Тези отоци обаче рядко са тежки и могат да бъдат овладени с диуретици, други поддържащи мерки, или чрез понижаване на дозата на иматиниб.

Когато иматиниб се комбинира с високи дози химиотерапия при пациенти с Ph+ОЛЛ, се наблюдава преходна чернодробна токсичност под формата на повишаване *на трансаминазите и* хипербилирубинемия. Вземайки предвид ограничената база данни за безопасност, до момента нежеланите събития, съобщавани при деца са в съответствие с познатия профил на безопасност при възрастни пациенти с Ph+ОЛЛ. Базата данни за безопасност при деца с Ph+ОЛЛ е силно ограничена, обаче нови събития, засягащи безопасността не са установени.

Разнообразни нежелани реакции като плеврален излив, асцит, белодробен оток и бързо повишаване на теглото със или без повърхностни отоци могат общо да се опишат като „задръжка на течности". Тези реакции могат да се лекуват обикновено чрез временно спиране на иматиниб и с диуретици, и с други подходящи поддържащи лечебни мерки. Въпреки това, някои от тези реакции могат да бъдат сериозни или животозастрашаващи и няколко пациенти с бластна криза са починали с утежнена клинична анамнеза за плеврални изливи, застойна сърдечна недостатъчност и бъбречна недостатъчност. Липсват специални находки по отношение на безопасността при клиничните изпитвания при деца.

Нежелани реакции

Нежеланите реакции, описани при повече от един изолиран случай, са посочени по-долу по системо-органни класове и по честота. Категориите честоти се определят съгласно следната конвенция: *много чести* (≥1/10), *чести* (≥1/100 до <1/10), *нечести* (≥1/1 000 до <1/100), *редки* (≥1/10 000 до <1/1 000), много редки (<1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране по честота, нежеланите лекарствени реакции са изброени по реда на честотата, като се започва с най-честите.

Нежеланите реакции и честотата им са съобщени в Таблица 1.

Таблица 1 *Таблично обобщение на нежеланите реакции*

Инфекции и инфестации	
Нечести:	Херпес зостер, херпес симплекс, назофарингит, пневмония[1], синузит, целулит, инфекции на горните дихателни пътища, грип, инфекции на пикочните пътища, гастроентерит, сепсис
Редки:	Гъбични инфекции
С неизвестна честота:	Реактивация на хепатит B*[12]
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
Редки:	Тумор-лизис синдром
С неизвестна честота:	Туморна хеморагия/туморна некроза*
Нарушения на имунната система	
С неизвестна честота:	Анафилактичен шок*
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Много чести:	Неутропения, тромбоцитопения, анемия

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Чести:	Панцитопения, фебрилна неутропения
Нечести:	Тромбоцитемия, лимфопения, потисната функция на костния мозък, еозинофилия, лимфаденопатия
Редки:	Хемолитична анемия, тромботична микроангиопатия
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести:	Анорексия
Нечести:	Хипокалиемия, повишен апетит, хипофосфатемия, понижен апетит, дехидратация, подагра, хиперурикемия, хиперкалциемия, хипергликемия, хипонатриемия
Редки:	Хиперкалиемия, хипомагнезиемия
Психични нарушения	
Чести:	Безсъние
Нечести:	Депресия, намалено либидо, тревожност
Редки:	състояние на обърканост
Нарушения на нервната система	
Много чести	Главоболие[2]
Чести	Замаяност, парестезия, нарушения на вкуса, хипоестезия
Нечести	Мигрена, сомнолентност, синкоп, периферна невропатия, нарушения на паметта, ишиас, синдром на неспокойните крака, тремор, мозъчен кръвоизлив
Редки	Повишено вътречерепно налягане, конвулсии, неврит на оптичния нерв
С неизвестна честота	Церебрален оток*
Нарушения на очите	
Чести:	Оток на клепачите, повишена лакримация, конюнктивален кръвоизлив, конюнктивит, сухота в очите, замъглено зрение
Нечести:	Очно дразнене, болка в очите, орбитален оток, кръвоизлив в склерата, кръвоизлив в ретината, блефарит, оток на макулата
Редки	Катаракта, глаукома, оток на папилата
С неизвестна честота	Витреална хеморагия*
Нарушения на ухото и лабиринта	
Нечести	Световъртеж, тинитус, загуба на слуха
Сърдечни нарушения	
Нечести	Сърцебиене, тахикардия, застойна сърдечна недостатъчност[3], белодробен оток
Редки	Аритмия, предсърдно мъждене, сърдечен арест, миокарден инфаркт, стенокардия, перикарден излив
С неизвестна честота	Перикардит*, сърдечна тампонада*
Съдови нарушения[4]	
Чести	Зачервяване на лицето, хеморагия
Нечести	Хипертония, хематом, субдурален хематом, студени крайници, хипотония, синдром на Raynaud
С неизвестна честота	Тромбоза/емболизъм*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести	Диспнея, епистаксис, кашлица
Нечести	Плеврален излив[5], фаринголарингеална болка, фарингит
Редки	Плеврална болка, белодробна фиброза, белодробна хипертония, белодробен кръвоизлив

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

С неизвестна честота	Остра дихателна недостатъчност[11]*, интерстициална белодробна болест*
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	Гадене, диария, повръщане, диспепсия, абдоминална болка[6]
Чести	Флатуленция, абдоминална дистензия, гастроезофагеален рефлукс, констипация, сухота в устата, гастрит
Нечести	Стоматит, афти в устата, стомашно-чревен кръвоизлив[7], оригване, мелена, езофагит, асцит, стомашна язва, хематемеза, хейлит, дисфагия, панкреатит
Редки	Колит, илеус, възпалителни заболявания на червата
С неизвестна честота	Илеус/интестинална обструкция*, гастроинтестинална перфорация*, дивертикулит*, стомашна антрална съдова ектазия (GAVE)*
Хепатобилиарни нарушения	
Чести	Повишени чернодробни ензими
Нечести	Хипербилирубинемия, хепатит, жълтеница
Редки	Чернодробна недостатъчност[8], чернодробна некроза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести	Периорбитален оток, дерматит/екзема/обрив
Чести	Пруритус, оток на лицето, суха кожа, еритем, алопеция, нощни изпотявания, реакция на фоточувствителност
Нечести	Пустулозен обрив, контузия, повишено изпотяване, уртикария, екхимоза, повишена склонност към насиняване, хипотрихоза, кожна хипопигментация, ексфолиативен дерматит, чупливост на ноктите, фоликулит, петехии, псориазис, пурпура, кожна хипрепигментация, булозни ерупции
Редки	Остра фебрилна неутрофилна дерматоза (синдром на Sweet), потъмняване на ноктите, ангионевротичен оток, везикулозен обрив, еритема мултиформе, левкоцитокластичен васкулит, синдром на Stevens-Johnson, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)
С неизвестна честота	Синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия*, лихеноидна кератоза*, лихен планус*, токсична епидермална некролиза*, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*, псевдопорфирия*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Много чести	Мускулни спазми и крампи, мускулно-скелетна болка, включително миалгия, артралгия, болка в костите[10]
Чести	Оток на ставите
Нечести	Ставна и мускулна скованост
Редки	Мускулна слабост, артрит, рабдомиолиза/миопатия
С неизвестна честота	Аваскуларна некроза/некроза на бедрената кост*, изоставане в растежа при деца*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Бъбречна болка, хематурия, остра бъбречна недостатъчност, повишена честота на уриниране
С неизвестна честота	Хронична бъбречна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести	Гинекомастия, еректилна дисфункция, менорагия, нередовна менструация, сексуална дисфункция, болка в гръдното зърно, уголемяване на млечната жлеза, скротален оток
Редки	Хеморагичен корпус лутеум/хеморагична овариална киста
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести	Задръжка на течности и оток, умора
Чести	Слабост, пирексия, аназарка, втрисане, скованост

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Нечести	Болка в гърдите, прималяване
Изследвания	
Много чести	Повишаване на телесното тегло
Чести	Понижаване на телесното тегло
Нечести	Повишен креатинин в кръвта, повишение на креатинфосфокиназата в кръвта, повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта, повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта
Редки	Повишение на амилазата в кръвта

* Тези видове реакции са били съобщени предимно по време на постмаркетинговия опит с иматиниб. Включени са както спонтанни съобщения, така и сериозни нежелани събития от текущи проучвания, от програми с разширен достъп, клинични фармакологични проучвания и експлораторни проучвания при неодобрени показания. Тъй като тези реакции са съобщени при популация с неопределена големина, невинаги е възможно да се оцени тяхната честота или причинно-следствената връзка с експозицията на иматиниб.

1) За пневмония се съобщава най-често при пациенти с трансформирана ХМЛ и при пациенти с ГИСТ.
2) Главоболието е най-често при пациенти с ГИСТ.
3) Въз основа на пациенто-години, сърдечните събития, включително застойната сърдечна недостатъчност са наблюдавани по-често при пациенти с трансформирана ХМЛ, отколкото при пациенти с хронична ХМЛ.
4) Зачервяването е най-често при пациентите с ГИСТ, а кървенето (хематом, хеморагия) е най-често при пациенти с ГИСТ и с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-АР и ХМЛ-ВС).
5) Плеврални изливи са съобщавани по-често при пациенти с ГИСТ и при пациенти с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-АР и ХМЛ-ВС), отколкото при пациенти с хронична ХМЛ.

6+7) Коремна болка и стомашно-чревен кръвоизлив са наблюдавани най-често при пациенти с ГИСТ.

8) Съобщени са няколко фатални случая на чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза.
9) Мускулно-скелетна болка по време на лечението с иматиниб или след преустановяването му е наблюдавана по време на постмаркетинговия период.
10) Мускулно-скелетна болка и свързани с нея нежелани събития са наблюдавани по-често при пациенти с ХМЛ, отколкото при пациенти с ГИСТ.
11) Фатални случаи са съобщавани при пациенти с напреднало заболяване, тежки инфекции, тежка неутропения и други сериозни придружаващи заболявания.
12) Съобщена е реактивация на хепатит В във връзка с BCR-ABL тирозинкиназните инхибитори (ТКИ). В някои случаи настъпва остра чернодробна недостатъчност или фулминантен хепатит, водещ до чернодробна трансплантация или фатален изход (вж. точка 4.4).

Отклонения в лабораторните изследвания

Хематология

Цитопениите при ХМЛ, особено неутропения и тромбоцитопения, са постоянна находка във всички проучвания, с предполагаемо по-висока честота при по-високи дози ≥750 (фаза I проучване). Появата на цитопениите обаче, е също така в ясна зависимост от стадия на заболяването. Честота на неутропениите от степен 3 или 4 (ANC <1,0 x 10^9/l) и тромбоцитопениите (брой на тромбоцитите <50 x 10^9/l) е между 4 и 6 пъти по-висока при бластна криза и фаза на акцелерация (59-64% и 44-63%, съответно за неутропенията и тромбоцитопенията) в сравнение с новодиагностицираните пациенти в хронична фаза на ХМЛ (16,7% неутропении и 8,9% тромбоцитопении). При новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ, неутропения степен 4 (ANC <0,5 x 10^9/l) и тромбоцитопения (тромбоцитен брой <10 x 10^9/l) се наблюдават съответно при 3,6 % и <1% от пациентите. Средната продължителност на епизодите на неутропения и тромбоцитопения обикновено е в границите на 2 до 3 седмици, и от 3 до 4 седмици, съответно. Тези реакции могат да се овладеят или с редуциране на дозата, или преустановяване на лечението с иматиниб, но в редки случаи може да се стигне до окончателно спиране на лечението. При пациенти с ХМЛ в детска възраст най-често наблюдаваните

прояви на токсичност са цитопении от 3 или 4 степен, включващи неутропения, тромбоцитопения и анемия. Като цяло те настъпват през първите няколко месеца от лечението.

В проучване при пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ, при 5,4% и 0,7% от пациентите се съобщава за 3 и 4 степен на анемия съответно, която при някои от тези пациенти може би е свързана с гастроинтестиналното или вътретуморно кървене. Неутропения степен 3 и 4 се наблюдава съответно при 7,5% и 2,7% от пациентите, а степен 3 тромбоцитопения при 0,7% от пациентите. Нито един от пациентите не получава тромбоцитопения от 4 степен. Намаляване на броя на левкоцитите (WBC) и неутрофилите се наблюдава главно през първите шест седмици на лечението, със стойности, които остават относително стабилни след това.

Биохимия
Значително повишаване на трансаминазите (<5%) или билирубина (<1%) се наблюдава при пациенти с ХМЛ и обикновено се овладява с намаляване на дозата или с прекъсване на лечението (средната продължителност на тези епизоди е приблизително една седмица). Лечението се прекратява окончателно поради отклонение в чернодробните показатели при по-малко от 1% от пациентите с ХМЛ. При пациентите с ГИСТ (проучване B2222) при 6,8% се наблюдава повишаване на ALT (аланин аминотрансфераза) на степен 3 или 4 и повишаване на AST (аспартат аминотрансфераза) при 4,8% на степен 3 или 4. Повишаването на билирубина е при по-малко от 3%.

Има случаи на цитолитичен и холестатичен хепатит и чернодробна недостатъчност, като при някои от тях изходът е бил фатален, включително и при един пациент с прием на висока доза парацетамол.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции
Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата
ул. „Дамян Груев" № 8
1303 София
Тел.: + 359 2 8903417
уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

Опитът с дози, по-високи от препоръчителната терапевтична доза е ограничен. Изолирани случаи на предозиране с иматиниб са били докладвани спонтанно и в литературата. При предозиране пациентът трябва да се наблюдава и му се назначи подходящо симптоматично лечение. Обикновено съобщените крайни резултати при тези случаи са „подобрение" или „оздравял". Събитията, които са съобщавани при различните дозови интервали, са както следва:

Възрастна популация
1 200 до 1 600 mg (продължителността варира от 1 до 10 дни): гадене, повръщане, диария, обрив, еритем, едем, подуване, умора, мускулни спазми, тромбоцитопения, панцитопения, коремна болка, главоболие, понижен апетит.
1 800 до 3 200 mg (като 3 200 mg на ден са прилагани в продължение на 6 дни): слабост, миалгия, повишаване на креатин фосфокиназата, повишаване на билирубина, стомашно-чревна болка.
6 400 mg (еднократна доза): в литературата има съобщен един случай на пациент, който е бил с гадене, повръщане, коремна болка, пирексия, подуване на лицето, намаляване на броя на неутрофилите, повишаване на трансаминазите.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

8 до 10 g (еднократна доза): съобщава се за повръщане и стомашно-чревна болка.

Педиатрична популация
Едно 3-годишно момче при излагане на еднократна доза от 400 mg е било с повръщане, диария и анорексия, а друго 3-годишно момче при излагане на еднократна доза от 980 mg е било с намален брой левкоцити и диария.

При предозиране пациентът трябва да се наблюдава и да се проведе необходимото поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични средства, протеин-тирозин киназен инхибитор
АТС код: L01XE01

Механизъм на действие
Иматиниб е малка молекула, протеин-тирозин киназен инхибитор, който мощно потиска активността на Bcr-Abl тирозин киназата (ТК), както и на няколко ТК рецептора: Kit, рецептора за фактора на стволовите клетки (SCF), кодиран от c-Kit протоонкогена, дискоидин домейн рецепторите (DDR1 и DDR2), рецептора за колониостимулиращия фактор (CSF-1R) и алфа и бета рецепторите за произхождащите от тромбоцитите растежни фактори (PDGFR-алфа и PDGFR-бета). Иматиниб може също така да инхибира клетъчни събития, медиирани от активирането на тези рецепторни кинази.

Фармакодинамични ефекти
Иматиниб е протеин-тирозин киназен инхибитор, който мощно инхибира Bcr-Abl тирозин киназата на *in vitro*, клетъчно и *in vivo* ниво. Веществото избирателно инхибира пролиферацията и предизвиква апоптоза в Bcr-Abl положителни клетъчни линии както и на свежи левкемични клетки от пациенти с положителна за Филаделфийска хромозома ХМЛ и от пациенти с остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ).

In vivo веществото показва противотуморно действие като самостоятелно средство при животински модели с използване на Bcr-Abl позитивни туморни клетки.

Иматиниб е също така инхибитор на рецепторните тирозин кинази за тромбоцитния растежен фактор (PDGF), PDGF-R и стволоклетъчния фактор (SCF), c-Kit, като така инхибира медиираните от PDGF и SCF клетъчни реакции. *In vitro* иматиниб инхибира пролиферацията и предизвиква апоптоза в клетките на гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ), които експресират активираща *kit* мутация. Постоянното активиране на PDGF рецептора или Abl протеин-тирозин киназите, образувани в резултат на сливането на различни протеини и непрекъсната продукция на PDGF, са включени в патогенезата на МДС/МПЗ, ХЕС/ХЕЛ и ДФСП. Иматиниб инхибира клетъчната пролиферация и сигнализиране, задвижени от нарушената регулация на PDGFR и Abl киназна активност.

Клинични проучвания при хронична миелоидна левкемия
Ефективността на иматиниб се основава на цялостния хематологичен и цитогенетичен отговор и преживяемостта без прогресия. Освен при ново диагностицирана ХМЛ в хронична фаза няма

контролирани изпитвания, които да показват клинична полза, изразена като подобрение в свързаните с болестта симптоми или удължена преживяемост.

Проведени са три големи международни, открити, неконтролирани проучвания фаза II при пациенти с напреднала, положителна за Филаделфийска хромозома (Ph+) ХМЛ– бластна криза или фаза на акцелерация, при други Ph+.левкемии или ХМЛ в хронична фаза, но с предхождаща неуспешна терапия с интерферон-алфа (IFN). Проведено е едно голямо, международно, открито, многоцентрово, рандомизирано проучване фаза III при пациенти с новодиагностицирана Ph+ ХМЛ. Освен това, деца са лекувани в две проучвания фаза I и едно проучване фаза II.

Във всички клинични проучвания 38 - 40 % от пациентите са ≥ 60 години и 10 - 12 % от тях са ≥ 70 години.

Хронична фаза, новодиагностицирани пациенти: Фаза III проучване при възрастни пациенти сравнява лечението с иматиниб самостоятелно с комбинация от интерферон-алфа (IFN) плюс цитарабин (Ara-C). На пациентите, които показват липса на отговор (липса на пълен хематологичен отговор - ПХО или CHR) на 6-ия месец, повишаване на левкоцитите, липса на голям цитогенетичен отговор - ГЦО (MCgR) на 24-ия месец), загуба на отговор (загуба на CHR или MCgR) или тежка непоносимост към лечението е разрешено да преминат в алтернативното терапевтично рамо. В рамото на иматиниб, пациентите са лекувани с доза 400 mg дневно. При лечението с IFN, пациентите са лекувани с прицелна доза на IFN от 5 МШ/m^2/дневно подкожно, в комбинация с Ara-C 20mg/m2/дневно подкожно за 10 дни/месечно.
Рандомизирани са общо 1 106 пациента - по 553 във всяко рамо. Изходните характеристики са били добре балансирани между двете рамена. Медианата на възрастта е била 51 години (от 18 до 70 години), като 21,9% от пациентите са били на възраст > 60 години. Мъжете са били 59%, а жените - 41%; 89,9% са били от бялата раса и 4,7% - от негроидната раса. Седем години след включване на последния пациент, медианата на продължителност на терапията на първа линия е била 82 и 8 месеца, съответно в групата на иматиниб и IFN. Медианата на продължителност на лечението на втора линия с иматиниб е била 64 месеца. Като цяло, при пациенти получаващи иматиниб като терапия на първа линия, средната получена дневна доза е била 406 ± 76 mg. Първичната крайна цел за ефективност на проучването е била свободната от прогресия преживяемост. Прогресията се дефинира като едно от следните събития: прогресия към фаза на акцелерация или бластна криза, смърт, загуба на ПХО (CHR) или ГЦО (MCgR) или при пациенти, непостигнали ПХО (CHR)-повишаване на левкоцитите независимо от подходящо приложената терапия. Вторичните крайни цели са голям цитогенетичен отговор, хематологичен отговор, молекулярен отговор (оценка на минималната резидуална болест), времето до достигане на фаза на акцелерация или бластна криза и преживяемостта. Данните за отговора от лечението са представени в Таблица 2.

Таблица 2 Отговори в проучване при новодиагностицирани пациенти с ХМЛ (84-месечни данни)

(Честота на най-добър отговор)	**Иматиниб** *n*=553	**IFN+Ara-C** n=553
Хематологичен отговор		
Честота на ПХО (CHR) n (%) [95 % CI]	534 (96,6 %)* [94,7 %, 97,9 %]	313 (56,6 %)* [52,4 %, 60,8 %]

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Цитогенетичен отговор		
Голям отговор n (%) [95 % CI] Пълен ЦО (CgR) n (%) Частичен ЦО (CgR) n (%)	490 (88,6 %)* [85,7 %, 91,1%] 456 (82,5 %)* 34 (6,1 %)	129 (23,3 %)* [19,9 %, 27,1 %] 64 (11,6 %)* 65 (11,8 %)
Молекулярен отговор**		
Голям отговор на 12-ия месец (%) Голям отговор на 24-ия месец (%) Голям отговор на 84-ия месец (%)	153/305 = 50,2 % 73/104 = 70,2 % 102/116 = 87,9 %	8/83 = 9,6 % 3/12 = 25 % 3/4 = 75 %

* p<0,001, Fischer exact test

** изчислените проценти на молекулярен отговор са на база на наличните проби

Критерии за хематологичен отговор (всички отговори трябва да се потвърдят след ≥ 4 седмици):

Брой левкоцити (БЛ) < 10 x 10^9/l, тромбоцити < 450 x 10^9/l, миелоцити + метамиелоцити < 5 % в кръвта, без бласти и промиелоцити в кръвта, базофили < 20 %, липса на екстрамедуларно засягане

Критерии за цитогенетичен отговор: пълен (0 % Ph+ метафазни пластинки), частичен (1-35 %), малък (36-65 %) или минимален (66-95 %). Големият отговор (0-35 %) включва пълния и *частичен отговор.*

Критерии за голям молекулярен отговор: понижение в периферната кръв с ≥3 логаритмични единици на количеството Bcr-Abl транскрипти (измерено чрез количествен PCR с обратна транскриптаза в реално време), спрямо стандартизирано изходно ниво.

Степента на постигане на пълен хематологичен отговор, голям цитогенетичен отговор и пълен цитогенетичен отговор на първа линия на терапия е била оценявана по метода на Kaplan-Meier, при който пациентите, неотговорили на лечението са били отстранени от анализа към датата на последния преглед. Използвайки този метод, степените на кумулативен отговор на първа линия терапия с иматиниб се подобряват от 12 месечното лечение до 84 месечното, както следва: CHR от 96,4 % на 98,4 % и CCyR от 69,5 % на 87,2 %, съответно.

След 7-годишно проследяване, са наблюдавани 93 (16,8 %) *случая на прогресия в групата на* иматиниб: 37 (6,7 %) включващи прогресия до фаза на акцелерация/бластна криза, 31 (5,6 %) загуба на MCyR, 15 (2,7 %) загуба на CHR или повишение на WBC и 10 (1,8 %) несвързани с ХМЛ смъртни случая. За разлика от тях, са наблюдавани 165 (29,8 %) случая в групата на IFN+Ara-C, от които 130 са настъпили по време на първа линия терапия с IFN+Ara-C.

Процентът пациенти свободни от прогресия до фаза на акцелерация или бластна криза след 84 месеца е значително по-висок в групата на иматиниб, отколкото в групата на IFN (92,5 % спрямо 85,1 %, p < 0,001). Годишният процент на прогресия до фаза на акцелерация или бластна криза намалява с времето на фона на терапията и е по-малко от 1 % годишно на четвъртата и петата година. Процентът на преживяемостта без прогресия на 84-тия месец е 81,2 % в групата на иматиниб и 60,6% в контролната група (p < 0,001). Годишният процент на прогресия, от какъвто и да е вид при иматиниб също намалява с времето.

Общо 71 (12,8 %) и 85 (15,4 %) пациенти са починали съответно в групите на иматиниб и IFN+Ara-C. На 84-тия месец общата преживяемост се оценява на 86,4 % (83, 90) спрямо 83,3 % (80, 87) в рандомизираните групи на иматиниб и IFN+Ara-C, съответно (p=0,073, log-rank test). Тъй като крайна точка на "време до събитие" е силно повлиявана от високата степен на преминаване на пациенти от рамото на IFN+Ara-C в това на иматиниб. Ефектът от лечението с иматиниб върху преживяемостта

при новодиагностицирана ХМЛ в хронична фаза е бил изследван допълнително чрез ретроспективен анализ на горе-изложените данни за иматиниб и първичните данни от друго фаза III проучване, използващо IFN+Ara-C (n=325) в същата дозировка. При този ретроспективен анализ се доказва превъзходството на иматиниб пред IFN+Ara-C по отношение на общата преживяемост ($p < 0,001$); за период от 42 месеца, 47 (8,5 %) от пациентите на иматиниб и 63 (19,4 %) от пациентите на IFN+Ara-C са починали.

Степента на цитогенетичен и молекулярен отговор показва отчетлив ефект върху дългосрочните резултати при пациентите на иматиниб. Докато 96 % (93 %) от пациентите с CCyR (PCyR) на 12-тия месец са били свободни от прогресия до фаза на акцелерация/бластна криза на 84-тия месец, само 81 % от пациентите без MCyR на 12-тия месец са били свободни от прогресия до авансирала ХМЛ на 84-тия месец ($p < 0,001$ общо, $p = 0,25$ между CCyR и PCyR). При пациентите с понижение в Bcr-Abl транскриптите с поне 3 порядъка на 12-тия месец, вероятността за запазване на свободно от прогресия до фаза на акцелерация/бластна криза заболяване е била 99% на 84-тия месец. Подобни данни се установяват на базата на 18-месечен етапен анализ.

При това проучване е разрешено повишаване на дозата от 400 mg дневно на 600 mg дневно и след това от 600 mg дневно на 800 mg дневно. След 42 месечно проследяване, 11 от пациентите имат потвърдена загуба (в рамките на 4 седмици) на цитогенетичния отговор. От тези 11 пациента, при 4 дозата е била повишена до 800 mg дневно, от които двама отново постигат цитогенетичен отговор (единият - частичен, а другият - пълен, като последният постига също молекулярен отговор), докато при 7 пациенти, при които дозата не е повишена, само при един е постигнат пълен цитогенетичен отговор. Процентът на някои нежелани реакции е по-висок при пациентите, при които дозата е повишена на 800 mg дневно, в сравнение с групата пациенти преди повишаването на дозата (n = 551). Най-честите нежелани реакции включват гастро-интестинални кръвоизливи, конюнктивити и повишаване на трансаминазите или билирубина. Други нежелани реакции са описани с еднаква или по-ниска честота.

Хронична фаза, неуспех от интерфероновата терапия: Лекувани са 532 възрастни с начална доза от 400 mg. Пациентите са били разделени в три основни категории: хематологичен неуспех (29 %), цитогенетичен неуспех (35 %) или непоносимост към интерферона (36 %). Пациентите са получавали предхождаща IFN терапия с медиана на продължителност 14 месеца в доза >25 x 10^6IU/седмично, всички са били в късна хронична фаза, с медиана на периода след поставяне на диагнозата от 32 месеца. Първичната крайна точка за ефикасността на проучването е честотата на голям цитогенетичен отговор (пълен плюс частичен отговор, 0 до 35% Ph+ метафазни пластинки в костния мозък).
При това проучване 65 % от пациентите постигат голям цитогенетичен отговор, който е пълен при 53 % (потвърден в 43 %) от пациентите (Таблица 3). Пълен хематологичен отговор е постигнат при 95 % от пациентите.

Фаза на акцелерация: Включени са 235 възрастни пациенти със заболяване във фаза на акцелерация. При първите 77 пациенти лечението е започнато с 400 mg, като впоследствие протоколът е променен, като се позволят по-високи дози, така че при останалите 158 пациенти лечението е започнато с 600 mg.

Първичната крайна точка за ефикасността е била честотата на хематологичен отговор, докладвана или като пълен хематологичен отговор, без данни за левкемия (т.е. изчистване на костния мозък и кръвта от бласти, но без пълно възстановяване на периферната кръв както при пълния отговор) или преминаване отново в хроничната фаза на ХМЛ. Потвърден хематологичен отговор е постигнат при 71,5 % от пациентите (Таблица 3). Важно е да се отбележи, че 27,7 % от пациенти също постигат голям цитогенетичен отговор, който е бил пълен при 20,4 % (потвърден при 16 %) от пациентите. За пациентите лекувани с 600 mg, текущите оценки за медианата на преживяемост без прогресия и обща преживяемост са 22,9 и 42,5 месеца, съответно.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Миелоидна бластна криза: Включени са 260 пациенти с миелоидна бластна криза. 95 (37%) пациенти са получавали предхождаща химиотерапия за лечение на фаза на акцелерация или бластна криза (*"предварително лекувани пациенти"*) докато останалите 165 (63%) не са получавали ("нелекувани пациенти") лечение. Първите 37 пациенти започват лечението с 400 mg като впоследствие протоколът е променен, така че да се позволи по-високи дози, и при останалите 223 пациенти лечението е започнато с 600 mg.

Основният показател за ефикасност е честотата на хематологичен отговор, докладвана *или като* пълен хематологичен отговор, без данни за левкемия) или преминаване отново в хроничната фаза на ХМЛ – като се използват същите критерии както при проучването във фазата на акцелерация. При това проучване при *31%* от пациентите се постига хематологичен *отговор (36% от нелекуваните* преди това пациенти и 22% от предварително лекуваните пациенти) (Таблица 3). Честотата на отговор също е по-висока при пациентите, лекувани с 600 mg (33%), в сравнение с тези, които са *лекувани с 400 mg (16%, p=0,0220). Изчислената понастоящем медиана на преживяемост* на предварително нелекуваните и лекуваните пациенти е съответно 7,7 и 4,7 месеца.

Лимфобластна криза: Включени са малък брой пациенти във фаза I проучвания (n=10). Честотата на хематологичен отговор е 70 % с продължителност 2-3 месеца.

Таблица 3 Отговор при възрастни пациенти с ХМЛ

	Проучване 0110 37-месечни данни Хронична фаза Неуспех с интерферон (n=532)	Проучване 0109 40,5-месечни данни Фаза на акцелерация (n=235)	Проучване 0102 38-месечни данни Миелобластна криза (n=260)
	% на пациентите CI95%		
Хематологичен отговор[1]	95% (92,3-96,3)	71% (65,3-77,2)	31% (25,2-36,8)
Пълен хематологичен отговор - ПХО(СЖ)	95%	42%	8%
Без данни за левкемия БДЛ (NEL)	Не е приложимо	12%	5%
Връщане към хронична фаза - ВХФ (RTC)	Не е приложимо	17%	18%
Голям цитогенетичен отговор[2]	65% (61,2-69,5)	28% (22,0-33,9)	15% (11,2-20,4)
Пълен (Потвърден[3]) [95% CI]	53% (43%) [38,6-47,2]	20% (16%) [11,3-21,0]	7% (2%) [0,6-4,4]
Частичен	12%	7%	8%

[1]**Критерии за хематологичен отговор (всички отговори трябва се потвърдят след ≥4 седмици):**
ПХО (CHR): Проучване 0110 [брой на левкоцити <10 x 10^9/l, тромбоцити <450 x 10^9/l, миелоцити + метамиелоцити <5% в кръвта, без бласти и промиелоцити в кръвта, базофили <20%, без екстрамедуларно засягане] и в проучванията 0102 и 0109 [ANC ≥1,5 x 10^9/l, тромбоцити ≥100 x 10^9/l, без бласти в кръвта, бласти в КМ <5% и без екстрамедуларно засягане]

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

БДЛ: Същите критерии както за ПХО, но *ANC* ≥1,0 x 10^9/l *и тромбоцити* ≥20 x 10^9/l (0102 и 0109 само)
ПХФ: <15% бласти в КМ и периферната кръв (ПК), <30% бласти + промиелоцити в КМ и ПК, <20% базофили в ПК,без друго екстрамедуларно засягане освен слезка и черен дроб (0102 и 0109 само).
КМ = *костен мозък*, ПК = периферна кръв
[2]**Критерии за цитогенетичен отговор:**
Големият отговор съчетава едновременно пълния (0% Ph+ метафази) и частичния (1-35%) отговори
[3]*Пълният цитогенетичен отговор, потвърден от второ цитогенетично изследване на костен мозък, извършено най-малко един месец след първоначалното изследване на костния мозък.*

Педиатрични пациенти: Общо 26 пациенти на възраст <18 години или в хронична фаза на ХМЛ (n=11) *или в бластна криза на ХМЛ или с остри* Ph+ левкемии (n=15) са включени във фаза I изпитване с ескалация на дозата. Това е популация от пациенти, които са претърпели интензивна предхождаща терапия, като 46% от тях са били подложени преди това на костномозъчна трансплантация (КМТ), а 73% са били на полихимиотерапия. Пациентите са *лекувани с дози на иматиниб от 260 mg/m²/ден* (n=5), 340 mg/m²/ден (n=9), 440 mg/m²/ден (n=7) и 570 mg/m²/ден (n=5). От 9 пациенти с хронична фаза на ХМЛ с налична цитогенетика, 4 (44%) и 3 (33%) постигат съответно пълен и частичен цитогенетичен отговор с честота на големия цитогенетичен отговор ГЦО (MCyR) от 77 %.

Общо 51 педиатрични пациенти с новодиагностицирана и нелекувана ХМЛ в хронична фаза, са включени в открито, многоцентрово, с едно терапевтично рамо изпитване във фаза II. Пациентите са лекувани с иматиниб 340 mg/m²/ден без прекъсване при липса на доза-лимитирана токсичност. *Лечението с иматиниб предизвиква бърз отговор при новодиагностицирани* педиатрични пациенти с ХМЛ, с ПХО от 78 % след 8 седмици лечение. Високата честота на ПХО е съпроводена с развитие на пълен цитогенетичен отговор ПЦО от 65 %, който е сравним с резултатите, наблюдавани при възрастни. В допълнение, частичен цитогенетичен отговор (ЧЦО) е наблюдаван при 16% с честота на *големия цитогенетичен отговор ГЦО от 81 %. По-голяма част от пациентите*, които постигат ПЦО, развиват ПЦО между 3 и 10 месец със средно време до отговора от 5,6 месеца, основано на изчисление по Kaplan-Meier.
Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с *иматиниб във всички подгрупи на педиатричната популация* при положителна за Филаделфийска хромозома (bcr-abl транслокация) хронична миелоидна левкемия (ХМЛ) (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Клинични проучвания при Ph+ОЛЛ
*Новодиагностицирани случаи на Ph+ОЛЛ:*В контролирано проучване (ADE10) на иматиниб спрямо химиотерапевтична индукция при 55 новодиагностицирани пациенти на възраст 55 години и повече, монотерапията с иматиниб, предизвиква значително по-висока честота на пълен хематологичен отговор, в сравнение с химиотерапията (96,3% *спр.* 50%; p=0,0001). Прилагането на спасителна терапия с иматиниб при пациенти, които не отговарят или които отговарят лошо на химиотерапията, води до постигане на пълен хематологичен отговор при 9 от 11 пациенти (81,8%). Този клиничен отговор е свързан с по-високата редукция на bcr-abl транскриптите при лекуваните с иматиниб пациенти, отколкото при *химиотерапевтичното рамо след 2 седмици лечение* (p=0,02). Всички пациенти получават иматиниб и консолидационна химиотерапия (вж. Таблица 3) след индукцията и стойностите на bcr-abl транскриптите са идентични в двете рамена на 8-ма седмица. Както се очаква, въз основа на дизайна на проучването, не се наблюдава разлика в продължителността на ремисията, преживяемостта без заболяване и *общата преживяемост, въпреки* че пациентите с пълен молекулярен отговор и показващи минималната резидуална болест имат по-добър изход по отношение както на продължителността на ремисията (p=0,01), така и на преживяемостта без заболяване (p=0,02).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Резултатите, наблюдавани в популация от 211 новодиагностицирани пациенти с Ph+ОЛЛ в четири неконтролирани клинични проучвания (AAU02, ADE04, AJP01 и AUS01), отговарят на описаните по-горе резултати. Иматиниб в комбинация с химиотерапевтична индукция (вж. Таблица 3) води до честота на пълен хематологичен отговор от 93% (147 от 158 оценявани пациенти) и честота на голям цитогенетичен отговор от 90% (19 от 21 оценявани пациенти). Честотата на пълен молекулярен отговор е 48% (49 от 102 оценявани пациенти). Преживяемостта без заболяване - (ПБЗ) (DFS) и общата преживяемост - (ОП) (OS) трайно надвишават 1 година и са по-добри, в сравнение с хистологичния контрол (DFS p<0,001; OS p<0,0001) в две проучвания (AJP01 и AUS01).

Таблица 4 **Химиотерапевтична схема използвана в комбинация с иматиниб**

Проучване ADE10	
Префаза	DEX 10 mg/m^2 перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m^2 IV, дни 3, 4, 5; MTX 12 mg интратекално, ден 1
Индукция на ремисията	DEX 10 mg/m^2 перорално, дни 6-7, 13-16; VCR 1 mg IV, дни 7, 14; IDA 8 mg/m^2 IV (0.5 h), дни 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m^2 IV (1 час) ден 1; Ara-C 60 mg/m^2 IV, дни 22-25, 29-32
Консолидационна терапия I, III, V	MTX 500 mg/m^2 IV (24 часа), дни 1, 15; 6-MP 25 mg/m^2 перорално, дни 1-20
Консолидационна терапия II, IV	Ara-C 75 mg/m^2 IV (1 час), дни 1-5; VM26 60 mg/m^2 IV (1 час), дни 1-5
Проучване AAU02	
Индукционна терапия (*de novo* Ph+ ОЛЛ)	Даунорубицин 30 mg/m^2 IV, дни 1-3, 15-16; VCR 2 mg обща доза IV, дни 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m^2 IV, дни 1, 8; преднизон 60 mg/m^2 перорално, дни 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m^2 перорално, дни 1-28; MTX 15 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22; Ara-C 40 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22; метилпреднизолон 40 mg интратекално, дни 1, 8, 15, 22
Консолидация (*de novo* Ph+ ОЛЛ)	Ara-C 1,000 mg/m^2 /12 h IV (3 часа), дни 1-4; митоксантрон 10 mg/m^2 IV дни 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1; метилпреднизолон 40 mg интратекално, ден 1
Проучване ADE04	
Префаза	DEX 10 mg/m^2 перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m^2 IV, дни 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1
Индукционна терапия I	DEX 10 mg/m^2 перорално, дни 1-5; VCR 2 mg IV, дни 6, 13, 20; даунорубицин 45 mg/m^2 IV, дни 6-7, 13-14
Индукционна терапия II	CP 1 g/m^2 IV. (1 час), дни 26, 46; Ara-C 75 mg/m^2 IV (1 час), дни 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m^2 перорално, дни 26-46
Консолидационна терапия	DEX 10 mg/m^2 перорално, дни 1-5; виндезин 3 mg/m^2 IV, ден 1; MTX 1,5 g/m^2 IV (24 часа), ден 1; етопозид 250 mg/m^2 IV (1 час) дни 4-5; Ara-C 2x 2 g/m^2 IV (3 часа, q 12 часа), ден 5

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Проучване AJP01	
Индукционна терапия	CP 1.2 g/m^2 IV (3 часа), ден 1; даунорубицин 60 mg/m^2 IV (1 час), дни 1-3; винкристин 1,3 mg/m^2 IV, дни 1, 8, 15, 21; преднизолон 60 mg/m^2/ден перорално
Консолидационна терапия	Алтернираш химиотерапевтичен курс: високодозова химиотерапия с MTX 1 g/m^2 IV (24 часа), ден 1, и Ara-C 2 g/m^2 IV (q 12 часа), дни 2-3, за 4 цикъла
Поддържане	VCR 1,3 g/m^2 IV, day 1; преднизолон 60 mg/m^2 перорално, дни 1-5
Проучване AUS01	
Индукционно-консолидационна терапия	Хипер-CVAD режим: CP 300 mg/m^2 IV (3 часа, q 12 часа), дни 1-3; винкристин 2 mg IV, дни 4, 11; доксорубицин 50 mg/m^2 IV (24 часа), ден 4; DEX 40 mg/ден в дни 1-4 и 11-14, алтернирана с MTX 1 g/m^2 IV (24 часа), ден 1, Ara-C 1 g/m^2 IV (2 часа, q 12 часа), дни 2-3 (общо 8 курса)
Поддържане	VCR 2 mg IV месечно за 13 месеца; преднизолон 200 mg перорално, 5 дни в месеца за 13 месеца
Всички схеми на лечение включват прилагане на стероиди за профилактика на ЦНС.	
Ara-C: цитозин арабинозид; CP: циклофосфамид; DEX: дексаметазон; MTX: метотрексат; 6-MP: 6-меркаптопурин; VM26: Тенипозид; VCR: винкристин; IDA: идарубицин; IV: интравенозно	

Педиатрични пациенти: В проучване I2301 общо 93 педиатрични пациенти, юноши и млади възрастни (на възраст от 1 до 22 години) с Ph+ ОЛЛ са включени в отворено, многоцентрово, нерандомизирано фаза III изпитване с последователни кохорти. Пациентите са лекувани с иматиниб (340 mg/m2/ден) в комбинация с интензивна химиотерапия, след индукционна терапия. иматиниб е прилаган интермитентно в кохорти 1-5, с увеличаваща се продължителност и по-ранно започване на иматиниб от кохорта на кохорта, кохорта 1 го е получавала с най-ниска интензивност, а кохорта 5 с най-висока интензивност (най-дълга продължителност в дни с непрекъснато ежедневно приложение на иматиниб през първия химиотерапевтичен курс). Продължителната ежедневна експозиция на иматиниб в ранните етапи от лечението в комбинация с химиотерапия при пациентите в кохорта 5 (n=50) подобрява 4-годишната преживяемост без събития (ПБР) спрямо контроли от минали проучвания (n=120), получаващи стандартна химиотерапия без иматиниб (съответно 69,6% спрямо 31,6%). Изчислената 4-годишна обща преживяемост на пациентите в кохорта 5 е 83,6% спрямо 44,8% при контролите от минали проучвания. При 20 от 50 (40%) пациенти в кохорта 5 е направена трансплантация на хемопоетични стволови клетки

Таблица 5 Химиотерапевтична схема използвана в комбинация с иматиниб в проучване I2301

Консолидационен блок 1 (3 седмици)	VP-16 (100 mg/m^2/ден, IV): дни 1-5 *Ифосфамид* (1,8 g/m^2/ден, IV): дни 1-5 MESNA (360 mg/m^2/доза на 3 ч, x 8 дози/ден, IV): дни 1-5 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 6-15 или докато ANC > 1500 след надир IT метотрексат (в зависимост от възрастта): САМО ден 1 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1, 15
Консолидационен блок 2	Метотрексат (5 g/m^2 в продължение на 24 часа, IV): ден 1 Левковорин (75 mg/m^2 на 36-ти час, IV; 15 mg/m^2 IV или PO q 6 h x

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

(3 седмици)	6 дози)iii: дни 2 и 3 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): ден 1 ARA-C (3 g/m²/доза на 12 ч x 4, IV): дни 2 и 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 4-13 или докато ANC >1 500 след надир
Реиндукционен блок 1 (3 седмици)	VCR (1,5 mg/m²/ден, IV): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m²/ден болус, IV): дни 1 и 2 CPM (250 mg/m²/доза на 12 ч x 4 дози, IV): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m², IM): ден 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 5-14 или докато ANC >1 500 след надир Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15 DEX (6 mg/m²/ден, PO): дни 1-7 и 15-21
Интензифициращ блок 1 (9 седмици)	Метотрексат (5 g/m² в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15 Левковорин (75 mg/m² на 36-ти час, IV; 15 mg/m² IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16 и 17 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 22 VP-16 (100 mg/m²/ден, IV): дни 22-26 CPM (300 mg/m²/ден, IV): дни 22-26 MESNA (150 mg/m²/ден, IV): дни 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 27-36 или докато ANC >1 500 след надир ARA-C (3 g/m², на 12 ч, IV): дни 43, 44 L-ASP (6 000 IUnits/m², IM): ден 44
Реиндукционен блок 2 (3 седмици)	VCR (1,5 mg/m²/ден, IV): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m²/ден болус, IV): ден 1 и 2 CPM (250 mg/m²/доза на 12 ч x 4 дози, IV): дни 3 и 4 PEG-ASP (2 500 IUnits/m², IM): ден 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 5-14 или докато ANC >1 500 след надир Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15 DEX (6 mg/m²/ден, PO): дни 1-7 и 15-21
Интезифициращ блок 2 (9 седмици)	Метотрексат (5 g/m² в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15 Левковорин (75 mg/m² на 36-ти час, IV; 15 mg/m² IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16 и 17 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 22 VP-16 (100 mg/m²/ден, IV): дни 22-26 CPM (300 mg/m²/ден, IV): дни 22-26 MESNA (150 mg/m²/ден, IV): дни 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 27-36 или докато ANC >1 500 след надир ARA-C (3 g/m², на 12 ч, IV): дни 43, 44 L-ASP (6 000 IU/m2, IM): ден 44
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 1–4	MTX (5 g/m² в продължение на 24 часа, IV): ден 1 Левковорин (75 mg/m² на 36-ти час, IV; 15 mg/m² IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2 и 3 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1, 29 VCR (1,5 mg/m², IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m²/ден PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m²/ден, PO): дни 8-28 Метотрексате (20 mg/m²/седмица, PO): дни 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m², IV): дни 29-33 CPM (300 mg/m², IV): дни 29-33 MESNA IV дни 29-33 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 34-43
Поддържане (8-седмични цикли) Цикъл 5	Краниална ирадиация (Само блок 5) 12 Gy на 8 фракции при всички пациенти, които са CNS1 и CNS2 при поставяне на диагнозата 18 Gy на 10 фракции при пациенти, които са CNS3 при поставяне на диагнозата VCR (1,5 mg/m²/ден, IV): дни 1, 29

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

	DEX (6 mg/m²/ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m²/ден, PO): дни 11-56 (Спиране на 6-MP, започнат на ден 1 от Цикъл 5 по време на 6-10 дни краниална ирадиация. Започване на 6-MP на 1-ия ден след приключване на краниалната ирадиация.) Метотрексат (20 mg/m²/седмица, PO): дни 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 6-12	VCR (1,5 mg/m²/ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m²/ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m²/ден, PO): дни 1-56 Метотрексат (20 mg/m²/седмица, PO): дни 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = гранулоцит-колониостимулиращ фактор, VP-16 = етопозид, MTX = метотрексат, IV = интравенозно, SC = подкожно, IT = интратекално, PO = перорално, IM = интрамускулно, ARA-C = цитарабин, CPM = циклофосфамид, VCR = винкристин, DEX = дексаметазон, DAUN = даунорубицин, 6-MP = 6-меркаптопурин, *E.Coli* L-ASP = L-аспаргиназа, PEG-ASP = PEG аспаргиназа, MESNA= 2-меркаптоетан сулфонат натрий, iii= или докато нивото на MTX е <0,1 μM, на 6 ч = на всеки 6 часа, Gy= Грей
Проучване AIT07 е многоцентрово, отворено, рандомизирано, фаза II/III проучване, което включва 128 пациенти (1 до <18 години), лекувани с иматиниб в комбинация с химиотерапия. Получените от проучването данни за безопасността, съответстват на профила на безопасност на иматиниб при пациенти с Ph+ ОЛЛ

Рецидив/рефрактерна Ph+ОЛЛ: Монотерапията с иматиниб при пациенти с рецидив/рефрактерна Ph+ОЛЛ води, при 53 от 411 оценявани за отговор пациенти, до честота на хематологичен отговор от 30% (9% пълен) и честота на голям цитогенетичен отговор от 23%. (Трябва да се отбележи, че от 411 пациенти, 353 са лекувани в програма за разширен достъп без събрани данни за първичен отговор). Средното време до прогресия в общата група от 411 пациенти с рецидив/рефрактерна Ph+ОЛЛ варира от 2,6 до 3,1 месеца, а средната обща преживяемост при 401 оценявани пациенти варира от 4,9 до 9 месеца. Данните са подобни при провеждане на повторен анализ за включване само на пациентите на възраст на 55 или повече години.

Клинични проучвания при МДС/МПЗ
Опитът с иматиниб при това показание е много ограничен и се базира на степента на повлияване на хематологичния и цитогенетичен отговор. Няма контролирани проучвания, демонстриращи клинична полза или повишена преживяемост. Едно открито, мултицентрово, фаза II клинично проучване (проучване B2225) е проведено за изпитване на иматиниб при различни популации пациенти, страдащи от животозастрашаващи заболявания, свързани с Abl, Kit или PDGFR протеин тирозин кинази. Проучването включва 7 пациенти с МДС/МПЗ, лекувани с иматиниб 400 mg дневно. При трима пациенти е наблюдаван пълен хематологичен отговор (CHR) и при един пациент – частичен хематологичен отговор (PHR). Към момента на началния анализ, трима от четиримата пациенти с PDGFR генни пренареждания са достигнали хематологичен отговор (2 CHR и 1 PHR). Възрастта на пациентите варира от 20 до 72 години.

Заведен е обсервационен регистър (проучване L2401), за да се съберат дългосрочните данни за безопасност и ефикасност при пациенти с миелопролиферативни заболявания с PDGFR- в генни пренареждания, приемали иматиниб. 23-мата пациенти, включени в регистъра са приемали иматиниб като медианата на дневната доза е 264 mg (интервал: 100 до 400 mg), а медианата на продължителността на приема е 7,2 години (интервал 0,1 до 12,7 години). Поради обсервационния характер на регистъра, данни, оценяващи хематологичния, цитогенетичния и молекулярния отговор са налични съответно при 22, 9 и 17 от 23-мата включени пациенти. Ако допуснем консервативно, че пациентите, при които липсват данни, са нереспондери, ПХО се наблюдава съответно при 20/23 (87 %) пациенти, ПЦО при 9/23 (39,1%) пациенти, а МО при 11/23 (47,8%) пациенти. Когато степента на повлияване се изчислява при пациенти с поне една валидна оценка, степента на повлияване по отношение на ПХО, ПЦО и МО е съответно 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) и 11/17 (64,7%).

Допълнително в 13 публикации се съобщава за други 24 пациенти с МДС/МПЗ, 21 от които са лекувани с иматиниб 400 mg дневно, докато другите 3 пациенти са приели по-ниски дози. При 11 пациенти са открити PDGFR генни пренареждания, 9 от тях са достигнали CHR и 1-PHR. Възрастта на тези пациенти е в границата на 2 до 79 години. В скорошна публикация осъвременени данни за 6 от тези 11 пациенти разкриват, че всички тези пациенти са останали в цитогенетична ремисия (вариращa между 32-38 месеца). Същата публикация докладва данни от дългосрочно проследяване на 12 МДС/МПЗ пациенти с PDGFR генни пренареждания (5 пациенти от проучване B2225). Тези пациенти са приемали иматиниб средно 47 месеца (от 24 дни – 60 месеца). При 6 от тези пациенти проследяването към момента надвишава 4 години. Единадесет пациенти са достигнали бърз CHR; при десет се наблюдава пълно отзвучаване на цитогенетичните аномалии и намаляване или изчезване на измерените с RT-PCR фузионни транскрипти. Хематологичният и цитогенетичен отговор са поддържани средно за 49 месеца (варират 19-60) и 47 месеца (варират 16-59), съответно. Общата преживяемост е 65 месеца от диагностицирането (варира 25-234). Прилагането на иматиниб при пациенти без генетичната транслокация като цяло не води до подобрение.

Няма контролирани изпитвания при педиатрични пациенти с МДС/МПЗ. В 4 публикации се съобщава за 5 пациенти с МДС/МПЗ, свързани с PDGFR генни пренареждания. Възрастта на тези пациенти варира от 3 месеца до 4 години, а иматиниб е прилаган в доза от 50 mg дневно или в дозов интервал от 92,5 до 340 mg/m^2 дневно. При всички пациенти е постигнат пълен хематологичен, цитогенетичен и/или клиничен отговор.

Клинични проучвания при ХЕС/ХЕЛ

Открито, многоцентрово, фаза II клинично проучване (проучване B2225) е проведено за изпитване на иматиниб при различни популации пациенти, страдащи от животозастрашаващи заболявания, свързани с Abl, Kit или PDGFR протеин тирозин кинази. При това проучване, 14 пациенти с ХЕС/ХЕЛ са лекувани с 100 mg до 1 000 mg иматиниб дневно. Други 162 пациенти с ХЕС/ХЕЛ, докладвани в 35 публикувани клинични случая и серии от случаи, са приемали иматиниб в дози от 75 mg до 800 mg дневно. Цитогенетичните аномалии са оценени при 117 от общата популация от 176 пациенти. При 61 от тези 117 пациенти е идентифицирана FIP1L1-PDGFRα фузионна киназа. Освен това, четири ХЕС пациенти са диагностицирани като FIP1L1-PDGFRα-позитивни в 3 други публикувани доклада. Всички 65 FIP1L1-PDGFRα фузионна киназа-позитивни пациенти са постигнали CHR, подържан в продължение на месеци (варира от 1+ до 44+ месеца измерени към датата на докладване). Както се докладва в скорошна публикация, 21 от тези 65 пациенти също са постигнали пълна молекулярна ремисия при средно проследяване от 28 месеца (в границите на 13-67 месеца). Възрастта на тези пациенти е от 25 до 72 години. В допълнение, в отделни клинични случаи изследователите са наблюдавали подобрение в симптоматиката и другите органни нарушения. Подобрения се докладват в сърдечната, нервната, кожа/подкожна тъкан, дихателна/торакална/медиастинална, скелетно-мускулна/съединителнотъкънна/съдова и стомашно-чревна органни системи.

Няма контролирани клинични изпитвания при педиатрични пациенти с ХЕС/ХЕЛ. В 3 публикации се съобщава за 3 пациенти с ХЕС и ХЕЛ, свързани с PDGFR генни пренареждания. Възрастта на тези пациенти е от 2 до 16 години, а иматиниб е прилаган в доза от 300 mg/m^2 дневно или в дозов интервал от 200 до 400 mg дневно. При всички пациенти е постигнат пълен хематологичен, пълен цитогенетичен и/или пълен молекулярен отговор.

Клинични проучвания при неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ

Проведено е едно фаза II, отворено, рандомизирано, неконтролирано мултинационално проучване при пациенти с неподлежащи на резекция или метастатични злокачествени гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ). В това проучване са включени 147 пациенти, които са рандомизирани да получават перорално 400 mg или 600 mg веднъж дневно за период до 36 месеца. Възрастта на тези

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

пациенти е от 18 до 83 години и са с патохистологична диагноза за положителен за Kit злокачествен ГИСТ, който не подлежи на хирургично отстраняване и/или е метастатичен. Извършено е рутинно имунохистохимично изследване с антитяло за Kit (A-4502, заешки поликлонален антисерум, 1:100; *DAKO Corporation,Carpinteria, CA*) в съответствие с анализа по авидин-биотин-пероксидазен метод след антигенно възстановяване.
Първичните данни за ефикасността се основават на обективната степен на отговор.
Необходимо е туморите да са измерими в поне едно от местата на засягане, а характеристиката на отговора се основава на критериите на *Southwestern Oncology Group (SWOG)*. Резултатите са представени в Таблица 6.

Таблица 6 Най-добър отговор от страна на тумора при проучване STIB2222 (ГИСТ)

Най-добър отговор	Всички дози (n=147) 400 mg (n=73) 600 mg (n=74) n (%)
Пълен отговор	1 (0,7)
Частичен отговор	98 (66,7)
Стабилно заболяване	23 (15,6)
Прогресиращо заболяване	18 (12,2)
Не може да бъде оценен	5 (3,4)
Неизвестен	2 (1,4)

Няма разлики в степените на отговор между двете дозови групи. Значителен брой от пациенти, които са със стабилно заболяване по време на междинния анализ постигат частичен отговор при по-продължително лечение (средно проследяване 31 месеца). Средното време до постигане на отговор е 13 седмици (95% CI 12-23). Средното време до неуспех на лечението при отговорилите е 122 седмици (95% CI 106-147), докато в общата популация на проучването е 84 седмици (95% CI 71-109). Средната обща преживяемост не е достигната. Оценката по Kaplan-Meier за преживяемостта след 36 месечно проследяване е 68%.

При две клинични проучвания (проучване B2222 и междугруповото проучване S0033) дневната доза на иматиниб е повишена на 800 mg при пациенти с прогресия на заболяването при ниски дневни дози от 400 mg или 600 mg. Дневната доза е повишена на 800 mg при общо 108 пациенти; 6 пациенти постигат частичен отговор и 21 стабилизиране на заболяването си след повишаване на дозата при обща клинична полза от 26%. Наличните данни за безопасност показват, че повишаването на дозата на 800 mg дневно при пациенти с прогресия при ниските дози от 400 mg или 600 mg дневно не се отразява на профила на безопасност на иматиниб.

Клинични проучвания при адювантна терапия на ГИСТ
Приложението на иматиниб като адювантна терапия е проучено в многоцентрово, двойно-сляпо, проспективно, плацебо контролирано фаза III проучване (Z9001), включващо 773 пациенти. Възрастта на пациентите варира от 18 до 91 години. В проучването са включени пациенти с хистологично диагностициран първичен ГИСТ, имунохистохимично експресиращ Kit протеин и с големина на тумора ≥3cm в най-големия диаметър, претърпели тотална макроскопска резекция на ГИСТ в рамките на 14-70 дни преди регистрацията. След резекцията на първичния ГИСТ пациентите са рандомизирани в две рамена: да получават иматиниб 400 mg/ден или плацебо в продължение на една година.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Първична крайна цел на проучването е преживяемостта без рецидив, определена като време от деня на рандомизацията до деня, в който настъпва рецидив на заболяването или смърт поради някаква друга причина.

Иматиниб значимо удължава преживяемостта без рецидив, 75% от пациентите са без рецидив за период от 38 месеца в групата на иматинибспрямо 20 месеца в групата на плацебо (95% CI[30 – неподлежащи на оценка]; съответно [14 –неподлежащи на оценка]); (коефициент на риск = 0,398 [0,259-0,610], p<0,0001). На *първата година общата преживяемост* без рецидив е значимо по-висока при иматиниб (97,7%) спрямо плацебо (82,3%) (p<0,0001). Рискът от рецидив на заболяването е редуциран с приблизително 89% в сравнение с плацебо (коефициент на риска = 0,113 [0,049-0,264]).

Рискът от рецидив на заболяването при пациенти след оперативно лечение на първичен ГИСТ се оценява ретроспективно на база следните прогностични фактори: големина на тумора, митотичен индекс, локализация на тумора. Данни за митотичен индекс са налични при 556 от 713 intention-to-treat (ITT) пациенти. Резултатите от субгруповите анализи съгласно Националните здравни институти на САЩ (United States National Institutes of Health (NIH)) и класификацията на риска на Института по патология на въоръжените сили (Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)) са показани в Таблица7. В групите с нисък и много нисък риск не се наблюдават клинични ползи. Ползи не се наблюдават и по отношение на общата преживяемост.

Таблица 7. Обобщение на анализите на преживяемостта без рецидив при проучването Z9001, съгласно класификациите на риска на NIH и AFIP

Критерии за риск	**Степен на риск**	**% пациенти**	**Брой събития/ Брой пациенти**	**Общ коефициент на риск (95% CI)***	**Преживяемост без рецидив (%)**	
					12 месеца	**24 месеца**
			иматиниб спрямо плацебо		**иматиниб спрямо плацебо**	**иматиниб спрямо плацебо**
NIH	Low	29.5	0/86 спрямо 2/90	Неподлежащ на оценка	100 спрямо 98.7	100 спрямо 95.5
	Intermediate	25.7	4/75 спрямо 6/78	0.59 (0.17; 2.10)	100 спрямо 94.8	97.8 спрямо 89.5
	High	44.8	21/140 спрямо. 51/127	0.29 (0.18; 0.49)	94.8 спрямо 64.0	80.7 спрямо 46.6
AFIP	Много ниска	20.7	0/52 спрямо 2/63	Неподлежащ на оценка	100 спрямо 98.1	100 спрямо 93.0
	Ниска	25.0	2/70 спрямо 0/69	Неподлежащ на оценка	100 спрямо 100	97.8 спрямо 100
	Умерена	24.6	2/70 спрямо 11/67	0.16 (0.03; 0.70)	97.9 спрямо 90.8	97.9 спрямо 73.3
	Висока	29.7	16/84 спрямо 39/81	0.27 (0.15; 0.48)	98.7 спрямо 56.1	79.9 спрямо 44.5

* Пълен период на проследяване; NE-Неподлежащ на оценка

Второ моногоцентрово, отворено фаза III проучване (SSG XVIII/AIO) сравнява 12 месечното лечение с иматиниб 400 mg/ден спрямо 36 месечно лечение при пациенти след хирургична резекция на ГИСТ с една от следните характеристики: туморен диаметър >5cm и >5/50 броя митози на полета с голямо увеличение (high power fields [HPF]); или туморен диаметър >10 см и какъвто и да е брой митози, или какъвто и да е размер на тумора с брой митози >10/50 на HPF, или руптура на тумора в перитонеалната кухина. Общо 397 пациенти са включени и рандомизирани в проучването (199 пациенти в 12-месечното рамо и 198 пациенти в 36-месечното рамо), медианата на възрастта е 61 години (интервал 22 до 84 години). Медианата на времето на проследяване е 54 месеца (от датата на рандомизация до крайната дата), общо 83 месеца между първия рандомизиран пациент и крайната дата.

Първична крайна цел на проучването е преживяемостта без рецидив (ПБР), дефинирана от времето на рандомизация до датата на поява на рецидив на заболяването или смърт поради някаква причина.

Тридесет и шест (36) месечното лечение с иматинибзначимо удължава преживяемостта без рецидив спрямо 12 месечното лечение с иматиниб (с общ коефициент на риска (HR) = 0,46 [0,32, 0,65], p < 0,0001) (Таблица 8, Фигура 1).

В допълнение, тридесет и шест (36) месечното лечение с иматиниб значимо удължава общата преживяемост (ОП) спрямо 12 месечното лечение с (HR= 0,45 [0,22, 0,89], p = 0,0187) (Таблица 8, Фигура 2).

По-продължителното лечение (> 36 месеца) може да забави появата на по-нататъшен рецидив; въпреки че влиянието на този факт върху общата преживяемост остава неясно.

Общият брой смъртни случаи е бил 25 в 12-месечното и 12 в 36-месечното терапевтично рамо.

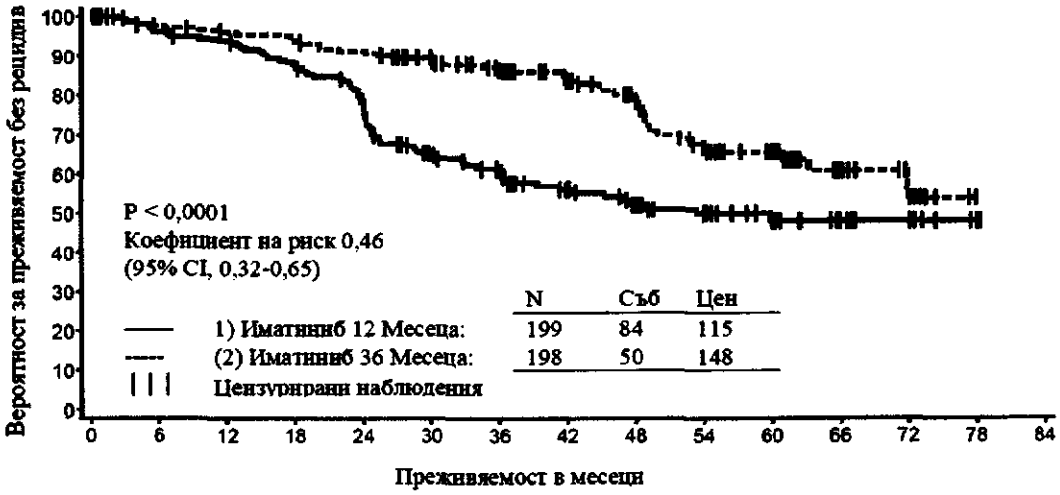
Лечението с иматиниб в продължение на 36 месеца превъзхожда 12-месечното лечение при анализ на на ITT популацията, т.е. включващ цялата популация от проучването. В планиран подгрупов анализ въз основа на вида на мутацията, коефициентът на риск (HR) за преживяемост без рецидив (ПБР) по време на 36-месечното лечение при пациенти с мутация в екзон 11 е бил 0,35 [95% CI: 0,22, 0,56]. Не могат да бъдат направени изводи по отношение на другите по-рядко срещани групи мутации поради малкия брой наблюдавани събития.

Таблица 8 12-месечно и 36-месечно лечение с иматиниб (Изпитване SSGXVIII/AIO)

	12-месечно терапевтично рамо	**36-месечно терапевтично рамо**
RFS	**% (CI)**	**% (CI)**
12 месеца	93.7 (89.2–96.4)	95.9 (91.9–97.9)
24 месеца	75.4 (68.6–81.0)	90.7 (85.6–94.0)
36 месеца	60.1 (52.5–66.9)	86.6 (80.8–90.8)
48 месеца	52.3 (44.0–59.8)	78.3 (70.8–84.1)
60 месеца	47.9 (39.0–56.3)	65.6 (56.1–73.4)
Survival		
36 месеца	94.0 (89.5–96.7)	96.3 (92.4–98.2)
48 месеца	87.9 (81.1–92.3)	95.6 (91.2–97.8)
60 месеца	81.7 (73.0–87.8)	92.0 (85.3–95.7)

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

Фигура 1 Оценка по Kaplan-Meier на преживяемостта без рецидив (ITT популация)



Изложени на риск: Събития

(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	

Фигура 2 Оценка по Kaplan-Meier на общата преживяемост (ITT популация)

Изложени на риск: Събития

(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	

Няма контролирани клинични изпитвания при педиатрични пациенти с c-Kit позитивен ГИСТ. В 7 публикации се съобщава за 17 пациенти с ГИСТ (със или без Kit и PDGFR мутации). Възрастта на тези пациенти варира от 8 до 18 години, иматиниб е прилаган както като адювантна терапия, така и при метастатични тумори в дози в интервала от 300 до 800 mg дневно. При повечето от педиатричните пациенти, лекувани за ГИСТ липсват данни, които да потвърждават c-kit или PDGFR мутации, което може да доведе до противоречиви клинични резултати.

Клинични проучвания при ДФСП

Проведено е едно фаза II, открито, многоцентрово клинично проучване (проучване B2225), включващо 12 пациенти с ДФСП, лекувани с иматиниб 800 mg дневно. Възрастта на пациентите се

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

ДФСП е от 23 до 75 години; по време на включване в проучването ДФСП е метастатична, локално рецидивирала след първоначална резекционна оперативна намеса и не се счита, че ще се поддаде на по-нататъшна резекционна оперативна намеса. Първичното доказателство за ефикасност се основава на степента на обективен отговор. От 12 включени пациенти, 9 отговарят, един пълно и 8 частично. Три от частично отговорилите впоследствие са оздравели след хирургичното лечение. Средната продължителност на лечението в проучването B2225 е 6,2 месеца, с максимална продължителност от 24,3 месеца. Допълнително в 5 публикувани доклада за клинични случаи се съобщава за 6 пациенти с ДФСП, лекувани с иматиниб, като тяхната възраст е от 18 месеца до 49 години. Възрастните пациенти, съобщени в публикуваната литература, са лекувани с 400 mg (4 случая) или 800 mg (1 случай) иматиниб дневно. Пет (5) пациенти отговарят на лечението - 3 напълно и 2 частично. Средната продължителност на лечението в публикуваната литература варира между 4 седмици и повече от 20 месеца. Транслокацията t(17:22)[(q22:q13)], или нейният генен продукт се наблюдават при почти всички отговорили на лечението с иматиниб.

Няма контролирани клинични изпитвания при педиатрични пациенти с ДФСП. В 3 публикации се съобщава за 5 пациенти с ДФСП и PDGFR генни пренареждания. Възрастта на тези пациенти варира от новородени до 14 години и иматиниб е прилаган в доза от 50 mg дневно или в дози в интервала от 400 до 520 mg/m^2 дневно. При всички пациенти е постигнат частичен и/или пълен отговор.

5.2 *Фармакокинетични свойства*

Фармакокинетика на иматиниб

Фармакокинетичните свойства на иматиниб са оценени при дози в границите на 25 до 1 000 mg. Плазмените фармакокинетични профили са анализирани на 1-ви ден и след това *или на 7-ми или на* 28-ми ден, когато са достигнати стационарни концентрации.

Абсорбция

Средната абсолютна бионаличност на иматиниб е 98%. След перорално приложение е наблюдавана висока вариабилност между пациентите в плазмените концентрации на AUC на иматиниб. Когато се приема с храна, богата на мазнини, степента на абсорбция на иматиниб се намалява минимално (11% понижение на C_{max} и удължаване на t_{max} с 1,5h) с леко понижение на AUC (7,4%) в сравнение с прием на гладно. Не е изследван ефектът на предхождаща стомашно-чревна операция върху абсорбцията на лекарството.

Разпределение

По данни от *in vitro* експерименти при клинично значими концентрации на иматиниб, свързването му с плазмените протеини е около 95%, предимно с албумина и с алфа-киселия *гликопротеин и в по*-ниска степен с липопротеини.

Биотрансформация

Основният метаболит в кръвообращението при хора е *N*-деметилирано пиперазиново производно, което показва *in vitro* активност, близка до тази на изходното вещество. Установено е, че плазмената AUC на този метаболит е само 16% от AUC за иматиниб. Свързването на *N*-деметилирания метаболит с плазмените протеини е близка до тази на изходното вещество.

Заедно *N*-деметилираният метаболит и иматиниб представляват около 65% от радиоактивността в кръвообръщението ($AUC_{(0-48h)}$). Останалата част от радиоактивността се дължи на многобройни второстепенни метаболити.

In vitro резултатите показват, че CYP3A4 е основният P450 изоензим при хора, катализиращ биотрансформация на иматиниб. От набора възможни лекарства за съвместно приложение (ацетаминофен, ацикловир, алопуринил, амфотерицин, цитарабин, еритромицин, флуконазол, хидроксиурея, норфлоксацин, пеницилин В) единствено еритромицин (IC_{50} 50 μM) и флуконазол

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

(IC_{50} 118 μM) показват инхибиращо действие върху метаболизма на иматиниб, което може да има клинично значение.

Доказано е, че иматиниб в *in vitro* условия е конкурентен инхибитор на маркиращи субстрати за CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4/5. Стойностите на K_i в човешките чернодробни микрозоми са съответно 27, 7,5 и 7,9 μmol/l. Максималните плазмени концентрации на иматиниб при пациентите са 2-4 μmol/l. Следователно е възможно инхибиране на медиирания от CYP2D6 и/или CYP3A4/5 метаболизъм на съвместно приеманото лекарство. Иматиниб не повлиява биотрансформацията на 5-флуоурацил, но инхибира метаболизма на паклитаксел в резултат на конкурентното инхибиране на CYP2C8 (K_i=34,7 μM). Тази стойност на K_i е далеч по-висока от очакваните плазмени концентрации на иматиниб при пациенти, така че не се очаква никакво взаимодействие при съвместното му приложение с 5-флуороурацил или паклитаксел.

Елиминиране

Въз основа на данните за екскреция на съединението(а) след перорален прием на доза, белязана с ^{14}C иматиниб, приблизително 81% от дозата се отделя във фецеса в рамките на 7 дни (68% от дозата) и урината (13% от дозата). Неметаболизираният иматиниб съставлява около 25% от дозата (5% в урината, 20% във фецеса), останалата част са метаболити.

Плазмена фармакокинетика

Проследяването след перорално приложение при здрави доброволци показва, че $t_{½}$ е приблизително 18 h и това предполага, че приемането му веднъж дневно е подходящо. Повишаването в средната AUC с увеличаване на дозата е линейно и пропорционално на дозата в интервала 25-1 000 mg след перорално приложение.Няма никаква промяна в кинетиката на иматиниб при многократно приложение, като при прием веднъж дневно кумулира 1,5-2,5-пъти в стационарно състояние.

Фармакокинетика при пациенти с ГИСТ

При пациенти с ГИСТ стационарната плазмена концентрация е 1,5 пъти по-висока в сравнение с наблюдаваната при пациенти с ХМЛ за същата дозировка (400 mg дневно). Данните от предварителния популационен фармакокинетичен анализ при пациенти с ГИСТ показват, че три променливи (албумин, левкоцити и билирубин) имат статистически значима връзка с фармакокинетиката на иматиниб. Намалените стойности на албумина предизвикват понижение на клирънса (CL/f), а по-високите нива на левкоцитите водят до понижение на CL/f. Въпреки това тези данни не са достатъчно изявени, за да доведат до промяна на дозата. В тази група от пациенти наличието на чернодробни метастази е възможно да доведе до чернодробна недостатъчност и понижаване на метаболизма.

Популационна фармакокинетика

Данните от популационния фармакокинетичен анализ при пациенти с ХМЛ показват, че възрастта оказва слаб ефект върху обема на разпределение (12% повишение при пациенти >65 години). Тази промяна не се приема за статистически значима. Ефектът на телесното тегло върху клирънса на иматиниб е такъв, че за пациенти с тегло 50 kg средния клирънс се очаква да бъде 8,5 l/час, докато при пациенти, тежащи 100 kg се очаква да се повиши до 11,8 l/час. Тези промени не се смятат за достатъчно основание, за да се коригира дозата в зависимост от телесното тегло. Полът не оказва влияние върху кинетиката на иматиниб.

Фармакокинетика при деца и

Както при възрастни пациенти, така и при деца иматиниб се абсорбира бързо след перорален прием при проучвания фаза I и фаза II. Дозите от 260 и 340 mg/m^2/ден при деца и юноши водят до същата експозиция, каквато съответно се постига при дозите от 400 mg и 600 mg при възрастни пациенти. Сравняването на $AUC_{(0-24)}$ на 8-ия и 1-ия ден при дози от 340 mg/m^2/ден показва 1,7 пъти по-високо кумулиране след многократно приложение веднъж дневно.

Въз основа на сборен популационен фармакокинетичен анализ при педиатрични пациенти с хематологични заболявания (ХМЛ, Ph+ОЛЛ или други хематологични заболявания, лекувани с

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

иматиниб), клирънсът на иматиниб се увеличава с увеличаване на телесната повърхност. След коригиране за ефекта на телесната повърхност останалите демографски показатели като възраст, телесно тегло и индекс на телесна маса нямат клинично значим ефект върху експозицията на иматиниб. Анализът потвърждава, че експозицията на иматиниб при педиатрични пациенти, получаващи 260 mg/m^2 веднъж дневно (без да се превишават 400 mg веднъж дневно) или 340 mg/m^2 веднъж дневно (без да се превишават 600 mg веднъж дневно) е подобна на тази при възрастни пациенти, които получават иматиниб 400 mg или 600 mg веднъж дневно.

Нарушение на органната функция

Иматиниб и неговите метаболити не се екскретират в значима степен чрез бъбреците. Пациентите с леко до умерено нарушение на бъбречната функция показват по-висока плазмена експозиция, отколкото пациентите с нормална бъбречна функция. Повишението е приблизително 1,5 до 2 пъти, съответстващо на 1,5-кратно увеличение на плазмения AGP, с който иматиниб се свързва във висока степен. Клирънсът на свободния иматиниб е вероятно подобен при пациентите с бъбречно нарушение и тези с нормална бъбречна функция, тъй като бъбречната екскреция съставлява само малка част от пътя на елиминиране на иматиниб (вж. точки 4.2 и 4.4).

Въпреки че резултатите от фармакокинетичния анализ показват, че съществува значимо интериндивидуално вариране, при пациенти с различни по степен нарушения на чернодробната функция средната експозиция на иматиниб не се повишава, в сравнение с нормална чернодробна функция (вж. точки 4.2, 4.4 и 4.8).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничният профил на безопасност на иматиниб е оценен при плъхове, кучета, маймуни и зайци.

Проучванията за токсичност при многократно приложение показват леки до умерени хематологични промени при плъхове, кучета и маймуни, съпроводени с промени в костния мозък при плъхове и кучета.

Черният дроб е прицелен орган при плъхове и кучета. При двата вида се наблюдават леки до умерени повишения на стойностите на трансаминазите и леко понижение на холестерола, триглицеридите, общия белтък и албумина. В черния дроб на плъхове не се откриват никакви хистопатологични промени. Тежка чернодробна токсичност се наблюдава след двуседмично третиране на кучета, с повишаване на чернодробните ензими, хепатоцелуларна некроза, некроза и хиперплазия на жлъчните пътища.

При маймуни, третирани в продължение на 2 седмици, се наблюдава бъбречна токсичност, изразяваща се с фокална минерализация и дилатация на бъбречните тубули и тубулна нефроза. При някои от тези животни се наблюдава повишаване на уреята (BUN) и креатинина в кръвта. В 13 седмично проучване върху плъхове се наблюдава хиперплазия на преходния епител в бъбречната папила и на пикочния мехур при доза ≥6 mg/kg без промени в серумните и уринните параметри. При хронично прилагане на иматиниб се наблюдава повишена честота на опортюнистичните инфекции.

При 39-седмично проучване върху маймуни не се наблюдават нежелани лекарствени реакции (NOAEL) при най-ниската доза от 15 mg/kg, което е приблизително една трета от максималната доза при хора от 800 mg въз основа на повърхността на тялото. Лечението води до влошаване на нормално потиснатите маларийни инфекции при тези животни.

Иматиниб не показва генотоксичност при изследването му *in vitro* върху бактериална клетъчна култура (тест на Ames), *in vitro* върху клетъчна култура от бозайници (лимфом при мишки), и *in vivo* при микронуклеарен тест при плъхове. Положителни генотоксични ефекти за кластогенност (хромозомни аберации) при иматиниб се наблюдават *in vitro* върху клетъчна култура от бозайници (яйчник от Китайски хамстер) при наличието на метаболитна активация. Още два междинни продукта от производствения процес, които се намират и в крайния лекарствен продукт, имат

положителен тест на Ames за мутации. Единият от тези междинни продукти се позитивира също при пробата от миши лимфом.

При проучване за изследване на плодовитостта при мъжки плъхове, третирани с иматиниб в продължение на 70 дни преди чифтосването се наблюдава намаляване на теглото на тестисите и епидидимите и процента на подвижните сперматозоидите при доза от 60 mg/kg, която е приблизително равна на максималната клинична доза от 800 mg/kg, изчислена спрямо повърхността на тялото.Това не се наблюдава при доза ≤20 mg/kg. Редукция на сперматогенезата в лека до умерена степен се наблюдава и при кучета при перорална доза от ≥30 mg/kg. При женски плъхове, които са третирани с лекарството 14 дни преди чифтосването до 6-ти гестационен ден, не се наблюдава ефект върху копулативната способност или върху броя на бременните женски. При доза от 60 mg/kg при женските плъхове се наблюдава значителна постимплатационна фетална загуба и намаление на броя на живите плодове. Това не се наблюдава при дози ≤20 mg/kg.

В проучване за влиянието на пероралния прием върху пре- и постнаталното развитие при плъхове се описват вагинални кръвотечения в групата с доза от 45 mg/kg/ден на 14-ти или на 15-ти гестационен ден. При същата доза, броят на мъртвородените плъхчета, както и на починалите между 0 и 4-ти ден след раждането е повишен. При поколение F_1, при същото дозово ниво, средното телесно тегло е понижено от раждането до смъртта на животните и броят на новородените, достигащи критерий за отделянето на препуциума е леко понижен. Фертилната способност на поколение F_1 не е засегната, но се забелязва, че е повишен броят на резорбции и е намален броят на жизнеспособните фетуси при 45 mg/kg/ден. Ниво без наблюдаван ефект (NOAEL) както при майките, така и при поколение F_1 е при доза от 15 mg/kg/ден (една четвърт от максималната доза за хора от 800 mg).

Иматиниб е тератогенен за плъхове, когато се прилага по време на органогенезата в дози ≥100 mg/kg, които са приблизително равни на максималната клинична доза от 800 mg/ден, отнесена към повърхността на тялото. Тератогенните ефекти се изразяват в екзенцефалия или енцефалоцеле, липсващи/редуцирани фронтални и липсващи париетални кости. Тези ефекти не се наблюдават при дози ≤30 mg/kg.

В токсикологично проучване за развитието при полово незрели плъхове (ден 10 до 70 след раждането) не са установени нови прицелни органи, като се имат предвид познатите прицелни органи при възрастни плъхове. В токсикологично проучване при полово незрели плъхове, ефекти по отношение на растежа, забавено вагинално отваряне и разделяне на препуциума при най-високата препоръчителна доза от 340 mg/m^2 са наблюдавани при приблизително 0,3 до 2 пъти над средната педиатрична експозиция. Освен това при най-високата препоръчителна доза от 340 mg/m^2 е наблюдавана смъртност при млади животни (в периода на отбиване) при приблизително 2 пъти над средната педиатрична експозиция.

При 2-годишното проучване за карциногенност при плъхове, приложението на иматиниб в дози от 15, 30 и 60 mg/kg/ден, води до статистически значимо понижение на продължителността на живота на мъжките животни при дози от 60 mg/kg/ден и на женските при дози ≥30 mg/kg/ден. Хистопатологичната оценка на екзитиралите животни показва кардиомиопатия (двата пола), хронична прогресивна нефропатия (женски индивиди) и папиломи на препуциумната жлеза като главни причини за смърт или основания за летален изход на животните. Таргетни органи за неопластични промени са бъбреците, пикочния мехур, уретрата, препуциумната и клиторната жлеза, тънкото черво, паращитовидните жлези, надбъбречните жлези и нежлезистата част на стомаха.

Папилом/карцином на препуциумната/клиторната жлеза се наблюдава при дози над 30 mg/kg/ден, което представлява приблизително 0,5 или 0,3 пъти над дневната експозиция при хора (въз основа на AUC) при съответно 400 mg/ден или 800 mg/ден и 0,4 пъти над дневната експозиция при деца

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

(въз основа на AUC) при 340 mg/m^2. Нивото без наблюдаван ефект (NOEL) е 15 mg/kg/ден. Бъбречен аденом/карцином, папилом на пикочния мехур и уретрата, аденокарциноми на тънкото черво, аденоми на паращитовидните жлези, доброкачествени и злокачествени медуларни тумори на надбъбречните жлези и папиломи/карциноми на нежлезистата част на стомаха са установени при доза от 60 mg/kg/ден, което представлява приблизително 1,7 или 1 път над дневната експозиция при хора (въз основа на AUC) при съответно 400 mg/ден или 800 mg/ден, и 1,2 пъти над дневната експозиция при деца (въз основа на AUC) при 340 mg/m^2/ден. Нивото без наблюдаван ефект (NOEL) е 30 mg/kg/ден.

Все още не са изяснени механизмът и значението при хора на тези находки при проучвания на карциногенността при плъхове.

Не са установени ненеопластични лезии в по-ранните предклинични проучвания в сърдечносъдовата система, панкреаса, ендокринните органи и зъбите. Най-важните промени са сърдечна хипертрофия и дилатация, водещи до признаци на сърдечна недостатъчност при някои животни.

Активното вещество иматиниб показва екологичен риск за седиментни организми.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата:
Лактоза монохидрат
Кросповидон
Микрокристална целулоза
Талк
Силициев диоксид, колоиден безводен
Магнезиев стеарат

Състав на капсулата:
Желатин
Титанов диоксид (E171)
Жълт железен оксид (E172)
Червен железен оксид (E172) (само в 400 mg твърди капсули)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30ºC.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Блистери PVC/PE/PVDC/алуминий.

За 100 mg:
Всяка опаковка съдържа 60 или 120 капсули.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА • РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ •

За 200 mg:
Всяка опаковка съдържа 30, 60 или 120 капсули.

За 400 mg:
Всяка опаковка съдържа 30 или 90 капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Работа с отворени капсули от жени в детеродна възраст
Тъй като проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност и потенциалният риск за плода при хора е неизвестен, жени с детероден потенциал, които отварят капсули трябва да бъдат посъветвани да боравят със съдържанието с повишено внимание и да избягват контакт с кожата, очите или вдишване (вж. точка 4.6). Ръцете трябва да се измиват веднага след работа с отворени капсули.

Всеки неизползван лекарствен продукт или отпаден материал трябва да се изхвърля съгласно местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Адифарм ЕАД
бул. Симеоновско шосе № 130
1700 София
България

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20160167

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 18.05.2016
Дата на последно подновяване: 25.05.2021

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

09.2021

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *