

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иматиниб Accord 100 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg иматиниб (imatinib) (под формата на мезилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

### Иматиниб Accord 100 mg филмирани таблетки:

Кафеникаво-оранжеви, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, с вдлъбнато релефно означение "IM" и "T1" от двете страни на делителна черта от едната страна и гладки от другата страна.

Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Иматиниб Accord е показан за лечение на

- възрастни и педиатрични пациенти с новодиагностицирана, положителна по Филадельфийската хромозома (bcr-abl) (Ph<sup>+</sup>) хронична миелоидна левкемия (ХМЛ), при които костно-мозъчната трансплантация не се разглежда като първа линия лечение.
- възрастни и педиатрични пациенти с Ph<sup>+</sup> ХМЛ в хронична фаза след неуспех от лечението с интерферон-алфа, или във фаза на акцелерация или бластна криза.
- възрастни и педиатрични пациенти с новодиагностицирана положителна по Филадельфийска хромозома остра лимфобластна левкемия (Ph<sup>+</sup> ОЛЛ) заедно с химиотерапия.
- възрастни с рецидив или рефрактерна Ph<sup>+</sup> ОЛЛ като монотерапия.
- възрастни пациенти с миелодиспластичен синдром/миелопролиферативни заболявания (МДС/МПЗ), свързани 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-PDGFR $\alpha$ .
- възрастни с неподлежаща на резекция дерматофибросаркома протруберанс (ДФСП) и пациенти с рекурентни и/или метастатични ДФСР, които не са подходящи за хирургично лечение.

Ефектът на иматиниб върху резултата от костномозъчна трансплантация не е установен.

При възрастни и педиатрични пациенти, ефективността на иматиниб се основава на общата степен на повлияване, на хематологичния и цитогенетичен отговор и преживяемостта без прогресия при ХМЛ, на степента на повлияване на хематологичния и цитогенетичен отговор при Ph<sup>+</sup>ОЛЛ, МДС/МПЗ, на степента на повлияване на хематологичния отговор при ХЕС/ХЕЛ и обективната степен на повлияване при възрастни с неподлежащи на резекция и/или метастатични ДФСР. Опитът с иматиниб при пациенти с МДС/МПЗ свързани с генни

пренареждания на PDGFR е много ограничен (вж. точка 5.1). Освен при ново диагностицирана ХМЛ в хронична фаза, 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 с хематологични злокачествени заболявания и малигненни саркоми, според изискванията.

##### Дозиране при ХМЛ при възрастни пациенти

При възрастни пациенти в хронична фаза на ХМЛ препоръчаната дозировка на Иматиниб Асфорд е 400 mg/ден. Хроничната фаза на ХМЛ се дефинира, ако са изпълнени всички следващи критерии: бласти <15% в кръвта и костния мозък, базофили в периферната кръв <20%, тромбоцити >100 x 10<sup>9</sup>/l.

При възрастни пациенти във фаза на акцелерация препоръчаната дозировка на Иматиниб Асфорд е 600 mg/ден. Фазата на акцелерация се дефинира от наличието на някой от следните критерии: бласти ≥15%, но <30% в кръвта или костния мозък, бласти плюс промиелоцити ≥30% в кръвта или костния мозък (при <30% бласти), базофили в периферната кръв ≥20%, тромбоцити <100 x 10<sup>9</sup>/l, независимо от лечението.

При възрастни пациенти в бластна криза препоръчаната дозировка на Иматиниб е 600 mg/ден. Бластната криза се дефинира като бласти ≥ 30% в кръвта или костния мозък или екстрамедуларно засягане с изключение на хепатоспленомегалия.

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

Повишаването на дозите от 400 mg на 600 mg или 800 mg при пациенти със заболяване в хронична фаза или от 600 mg до максимум 800 mg (давани като 400 mg два пъти дневно) при пациенти във фаза на акцелерация или 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 се проследяват внимателно след повишаване на дозата поради възможността за повишена честота на нежеланите реакции при по-високи дози.

##### Дозиране при ХМЛ при деца

Дозирането при деца трябва да се основава на площта на телесната повърхност (mg/m<sup>2</sup>). Препоръчва се доза от 340 mg/m<sup>2</sup> дневно за деца в хронична фаза на ХМЛ и в авансирала фаза на ХМЛ (не трябва да превишава общата доза от 800 mg). Лечението може да се прилага като еднократна дневна доза или като алтернатива 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.

Увеличаване на дозата от 340 mg/m<sup>2</sup> дневно до 570 mg/m<sup>2</sup> 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); неуспех за постигане на задоволителен хематологичен отговор след поне 3 месеца на лечение; неуспех за постигане 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 увеличаване на дозата като се има в предвид потенциала за повишена честота на нежелани лекарствени реакции при по-високи дози.

#### Дозирание при Rh+ОЛЛ при възрастни пациенти

Препоръчваната доза Иматиниб е 600 mg/ден при възрастни пациенти с Rh+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 показано, че иматиниб е ефикасен и безопасен, когато е прилаган в дози от 600 mg/ден в комбинация с химиотерапия във фазата на индукция, фазите на консолидация и поддържане на химиотерапията (вж. точка 5.1) при възрастни с новодиагностицирана Rh+ ОЛЛ. Продължителността на лечението с иматиниб може да бъде различна в зависимост от избраната програма за лечение, но като цяло по-продължителният прием на иматиниб е дал по-добри резултати.

При възрастни пациенти с рецидив или рефрактерна Rh+ОЛЛ, монотерапията с Иматиниб 600 mg/ден е безопасна, ефективна и може да бъде прилагана до настъпване на прогресия на заболяването.

#### Дозирание при Rh+ОЛЛ при деца

Дозата при деца се изчислява на базата на телесната повърхност ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Препоръчва се доза от  $340 \text{ mg}/\text{m}^2$  дневно при деца с Rh+ ОЛЛ (не трябва да се превишава общата доза от 600 mg).

#### Дозирание при МДС/МПЗ

Препоръчваната доза Иматиниб Accord е 400 mg/ден при възрастни пациенти с МДС/МПЗ.

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

#### Дозирание при ХЕС/ХЕЛ

Препоръчваната доза Иматиниб Accord е 100 mg/ден при възрастни пациенти с ХЕС/ХЕЛ.

Увеличаване на дозата от 100 mg на 400 mg може да се има предвид при липса на нежелани лекарствени реакции, ако оценката свидетелства за незадоволителен терапевтичен отговор.

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

#### Дозирание при ДФСП

При възрастни пациенти с ДФСП препоръчваната доза на Иматиниб е 800 mg/ден.

#### Промяна на дозата при нежелани реакции

##### *Нехематологични нежелани реакции*

Ако при употреба на иматиниб се развие сериозна нехематологична нежелана реакция, лечението трябва да се спре, докато реакцията отзвучи. След това лечението може да се възобнови в зависимост от началната тежест на реакцията.

При повишение на билирубина  $>3$  пъти над горната референтна граница на нормата за лечебното заведение (IULN) или на чернодробните трансаминазы  $>5$  пъти спрямо IULN иматиниб трябва да се спре докато нивата на билирубина се върнат до  $<1,5$  пъти спрямо IULN, а нивата на трансаминазите до  $<2,5$  пъти спрямо IULN. Лечението с иматиниб след това може да се продължи с намалена дневна доза. При възрастни дозата трябва да се намали от 400 на 300 mg или от 600 на 400 mg, или от 800 mg на 600 mg, а при деца от 340 на  $260 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{ден}$ .

### Хематологични нежелани реакции

Понижаването на дозата или прекъсването на лечението поради тежка неутропения и тромбоцитопения се препоръчват, както е посочено в таблицата по-долу.

#### Промени в дозата при неутропения и тромбоцитопения:

ХЕС/ХЕЛ (начална доза 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Прекратете приема на Иматиниб Accord докато ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l и тромбоцитите ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li><li>2. Възобновете лечението с Иматиниб Accord, започвайки от предишната доза (т.е. тази преди сериозна нежелана лекарствена реакция).</li></ol>
Хронична фаза на ХМЛ, МДС/МПЗ (начална доза 400 mg) ХЕС/ХЕЛ (в доза от 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Прекратете приема на Иматиниб Accord докато ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l и тромбоцитите ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li><li>2. Възобновете лечението с Иматиниб Accord с предишната доза (т.е. преди тежката нежелана реакция).</li><li>3. В случай на повторно понижаване на ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l и/или тромбоцити &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с Иматиниб Accord с намалена доза от 300 mg.</li></ol>
Хронична фаза на ХМЛ в детска възраст (в доза от 340 mg/m <sup>2</sup> )	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Прекратете приема на Иматиниб Accord, ако ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l и тромбоцитите ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li><li>2. Възобновете лечението с Иматиниб Accord с предишната доза (т.е. преди тежката нежелана реакция).</li><li>3. В случай на повторно понижаване на ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l и/или тромбоцити &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с Иматиниб Accord с намалена доза от 260 mg/m<sup>2</sup>.</li></ol>
Фаза на акцелерация на ХМЛ и бластна криза и Ph+ОЛЛ (начална доза 600 mg)	<sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия).</li><li>2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на Иматиниб Accord до 400 mg.</li><li>3. Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, понижете допълнително дозата до 300 mg.</li><li>4. Ако цитопенията персистира в продължение на 4 седмици и все още не е свързана с левкемията прекратете приложението на Иматиниб Accord до ANC ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l и тромбоцитите ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l и след това възобновете лечението с 300 mg.</li></ol>
Фаза на акцелерация на ХМЛ и бластна криза в детска възраст (начална доза 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия).</li><li>2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на Иматиниб Accord до 260 mg/m<sup>2</sup>.</li></ol>

		<p>3. Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, понижете допълнително дозата до 200 mg/m<sup>2</sup>.</p> <p>4. Ако цитопенията персистира в продължение на 4 седмици и все още не е свързана с левкемията прекратете приложението на Иматиниб Accord до ANC <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> и тромбоцитите <math>\geq 20 \times 10^9/l</math> и след това възобновете лечението с 200 mg/m<sup>2</sup>.</p>
ДФСП (в доза от 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<p>1. Прекратете приема на Иматиниб Accord докато ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> и тромбоцитите <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</p> <p>2. Възобновете лечението с Иматиниб Accord с 600 mg.</p> <p>3. В случай на повторно понижаване на ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l и/или тромбоцити &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с Иматиниб Accord с намалена доза от 400 mg.</p>
<p>ANC = абсолютен брой на неутрофилите  <sup>a</sup>поява след поне 1 месец лечение</p>		

### Специални популации

**Чернодробна недостатъчност:** Иматиниб се метаболизира основно чрез черния дроб. На пациентите с леко, умерено или тежко нарушена чернодробна функция трябва да се дава минималната препоръчвана доза от 400 mg дневно. Дозата може да се намали, ако не се понася (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Класификация на чернодробната дисфункция:

Увреждане на чернодробната функция	Функционални чернодробни изследвания
Леко	Общ билирубин: = 1,5 ULN AST: >ULN (може да е нормален или <ULN, ако общият билирубин е >ULN)
Умерено	Общ билирубин: >1,5-3,0 ULN AST: всяка стойност
Тежко	Общ билирубин: >3,0-10,0 ULN AST: всяка стойност

ULN = горна граница на нормата за лечебното заведение

AST = аспартат-аминотрансфераза

**Бъбречна недостатъчност:** При пациентите с бъбречна дисфункция или при пациенти на диализа трябва да се прилага минималната препоръчвана доза от 400 mg дневно като начална доза. Все пак при тези пациенти се препоръчва предпазливо поведение. 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).

**Хора в старческа възраст:** Фармакокинетиката на иматиниб не е изследвана специално при хора в старческа възраст. Не се наблюдават никакви възрастови различия във фармакокинетиката при възрастни пациенти в условията на клинични проучвания, при които над 20% от пациентите са на възраст над 65 години. Не са необходими никакви специални препоръки за дозата при хора в старческа възраст.

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

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

#### Начин на приложение

Предписаната доза трябва да се прилага перорално с храна и голяма чаша вода, за да се сведе до минимум рискът от стомашно-чревно дразнене. Дози от 400 mg или 600 mg трябва да се прилагат веднъж дневно, докато дневната доза от 800 mg трябва да се прилага като 400 mg два пъти дневно, сутрин и вечер.

При пациенти, които не могат да преглъщат филмираните таблетки, таблетките може да се разтворят в чаша минерална вода или ябълков сок. Необходимият брой таблетки трябва да се постави в подходящия обем напитка (приблизително 50 ml за таблетка от 100 mg и 200 ml за таблетка от 400 mg) и да се разбърка с лъжица. Суспензията трябва да се прилага веднага след пълното разтваряне на таблетката(ите).

### **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, противогъбични азоли, някои макролиди (вж. точка 4.5), СУРЗА4 субстрати с тесен терапевтичен прозорец (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, ерготамин, диерготамин, фентанил, афентанил, 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 СУРЗА4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или растението *Hypericum perforatum*, известно още като жълт кантарион) може значително да понижат експозицията на иматиниб като така е възможно да се повиши риска от терапевтичен неуспех. Затова трябва да се избягва съвместната употреба на мощни индуктори на СУРЗА4 и иматиниб (вж. точка 4.5).

#### Хипотиреозидизъм

Клинични случаи на хипотиреозидизъм са били докладвани при тироидектомирани пациенти със заместителна терапия с левотироксин по време на лечението с иматиниб (вж. точка 4.5). Нивата на тироид-стимулиращия хормон (ТСХ) трябва да се наблюдават редовно при такива пациенти.

#### Хепатотоксичност

Иматиниб се метаболизира основно в черния дроб и само 13% се екскретират през бъбреците. При пациентите с нарушение на чернодробната функция (леко, средно, тежко), внимателно трябва да се проследяват броя на клетките в периферната кръв и чернодробните ензими (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2). Трябва да се отбележи, че пациентите с ГИСТ могат да имат чернодробни метастази, които могат да доведат до чернодробно увреждане.

Наблюдавани са случаи на чернодробно увреждане, включително чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза при употреба на иматиниб. Когато иматиниб се комбинира с високо-дозови химиотерапевтични схеми, е отчетено увеличение на сериозните чернодробни нежелани реакции. Чернодробната функция трябва да се следи внимателно в случаи на комбиниране на иматиниб с химиотерапевтични схеми, за които също е известно, че са свързани с нарушение на чернодробната функция (вж. точки 4.5 и 4.8).

#### Задръжка на течности

Случаи на тежка задръжка на течности (плеврални изливи, оток, белодробен оток, асцит, повърхностен оток) се съобщават при приблизително 1 до 2,5% от пациентите с ново диагностицирана ХМЛ, приемащи иматиниб. Затова силно се препоръчва телесното тегло на пациентите да се проследява редовно. Неочакваното бързо повишаване на телесното тегло трябва да се изяснява внимателно и ако е необходимо да се предприемат съответни поддържащи грижи и терапевтични мерки. При клинични проучвания има повишена честота на тези събития при хора в старческа възраст и тези с предхождаща анамнеза за сърдечно заболяване. Затова при пациенти с нарушена сърдечна функция трябва да се подхожда предпазливо.

#### Пациенти със сърдечно заболяване

Пациентите 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 недостатъчност или бъбречна недостатъчност трябва да бъде изследван и лекуван.

При пациенти с хиперезинофилен синдром (ХЕС) с окултна инфилтрация на ХЕС клетки в миокарда, изолирани случаи на кардиогенен шок/левокамерна дисфункция са били свързвани с ХЕС клетъчна дегрануляция при започване на лечение с иматиниб. Докладваното състояние е било обратимо при системно приложение на кортикостероиди, циркулаторни поддържащи мерки и временно спиране на иматиниб. Тъй като сърдечно-съдови нежелани реакции се докладват не често при иматиниб, преди започване на лечението трябва да се направи внимателна оценка на съотношението полза/риск на терапията с иматиниб при ХЕС/ХЕЛ популацията.

Миелодиспластичен синдром/миелопролиферативни заболявания с PDGFR генни пренареждания може да са свързани с високи нива на еозинофилите. Поради тази причина е необходимо да се направят оценка от кардиолог, електрокардиограма и определяне на серумния тропонин при пациентите с ХЕС/ХЕЛ, и при пациенти с МДС/МПЗ свързани с високи нива на еозинофилите, когато се прилага иматиниб. Ако някое от горепосочените е извън нормата, при започване на терапията трябва да се има предвид консултация с кардиолог и профилактична употреба на системни кортикостероиди (1-2 mg/kg) в продължение на една или две седмици едновременно с иматиниб.

#### Гастроинтестинален кръвоизлив

В проучване при пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ се съобщават както гастро-интестинални, така и вътретуморни кръвоизливи (вж. точка 4.8). Въз основа на наличните данни не се установяват предразполагащи фактори (напр. размер на тумора, разположение на тумора и коагулационни нарушения), които да определят пациентите с ГИСТ в 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 стандартната практика и процедури за проследяване и поведение при 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 възможността за възникване на тумор-лизис синдром (ТЛС) се препоръчва коригиране на клинично значимата дехидратация и високите нива на пикочна киселина преди започване на лечението с иматиниб (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 Accord, 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 да бъдат консултарани със специалисти в лечението на хепатит В. Носителите на HBV, които имат нужда от лечение с Иматиниб Accord, 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).

#### Лабораторни изследвания

По време на лечението с иматиниб редовно трябва да се извършва определяне на броя на всички кръвни клетки. 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 са по-чести при пациенти с ХМЛ във фаза на акселерация или бластна криза в сравнение с пациентите в хронична фаза на ХМЛ. Лечението с иматиниб може да се прекъсва или да се понижава дозата според препоръките в точка 4.2.

При пациентите, получаващи иматиниб, редовно трябва да се следи функцията на черния дроб (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 нива на алфа-киселинния 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. точка 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

Има съобщения за случаи на изоставане в растежа при деца и подрастващи, приемащи иматиниб. Дългосрочните ефекти от продължително лечение с иматиниб върху растежа при деца са неизвестни. Поради тази причина при децата на лечение с иматиниб се препоръчва внимателно проследяване на растежа (вж. точка 4.8).

### **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; противогъбични азоли като кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол; някои макролиди като еритромицин, кларитромицин и телитромицин) може да забавят метаболизма и да повишат концентрациите на иматиниб. При

здравя 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 растението *Hypericum perforatum*, известно още като жълт кантарион) могат значително да понижат експозицията на иматиниб като така е възможно да повишат риска за неуспех от терапията. Предварителното прилагане на многократни дози рифампицин 600 mg, последвано от единична доза от 400 mg иматиниб води до понижаване на  $C_{\max}$  и AUC<sub>(0-∞)</sub> с поне 54% и 74% от съответните стойности без лечение с рифампицин. Подобни резултати са наблюдавани при пациенти с малигнен глиом, които са лекувани с иматиниб по време на приема на ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти (EIAEDs) като карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин. Плазмената AUC за иматиниб се понижава с 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  $C_{\max}$  и AUC на симвастатин (субстрат на CYP3A4) съответно 2 и 3,5 пъти, което показва инхибиране на CYP3A4 от иматиниб. Затова се препоръчва внимателно поведение, ако иматиниб се прилага със субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролimus, ерготамин, диерготамин, фентанил, афентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел и хинидин). Иматиниб може да повиши плазмените концентрации на други метаболизиращи от CYP3A4 лекарства (напр. триазолови бензодиазепини, блокери на калциевите канали от дихидропиридинов тип, определени инхибитори на HMG-CoA редуктазата, напр. статини и т.н.).

Поради известния 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 400 mg, два пъти дневно има инхибиращ ефект върху CYP2D6-медиацията на метопролол, с приблизително повишение на  $C_{\max}$  и AUC на метопролол, с 23% (90%ДИ [1,16-1,30]). Няма данни за необходимост от адаптиране на дозировката, когато иматиниб се приема едновременно с CYP2D6 субстрати, но все пак е необходимо повишено внимание при CYP2D6 субстрати с малка терапевтична ширина, като метопролол. При пациенти, лекувани с метопролол, трябва да се има предвид клинично наблюдение.

*In vitro* иматиниб инхибира O-глюкуронирането на парацетамол със стойност на  $K_i$  – 58,5  $\mu\text{mol/l}$ . *In vivo* не е наблюдавано подобно инхибиране при съвместно приложение на иматиниб 400 mg и парацетамол 1000 mg. Приложение на по-високи дози иматиниб и парацетамол не е проучвано.

Следователно трябва да се подхожда предпазливо, ако високи дози иматиниб се прилагат съвместно с парацетамол.

При тироидектомияни пациенти, получаващи 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 механизъмът на наблюдаваното взаимодействие.

При пациентите с Rh+ОЛЛ има клиничен опит с едновременното приложение на иматиниб и химиотерапия (вж. точка 5.1), но лекарствените взаимодействия между иматиниб и химиотерапевтичните схеми не са добре характеризирани. 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.

##### Бременност

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 бременността. Въпреки че проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3), потенциалният риск за плода не е известен. Иматиниб не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Ако той се използва по време на бременност, пациентката трябва да бъде информирана за възможния риск за плода.

##### Кърмене

Налице е ограничена информацията относно разпределението на иматиниб в кърмата. Проучвания при две кърмачки показват, че както иматиниб, така и неговите активни метаболити могат да преминават в човешкото мляко. Установено е, че съотношението кърма:плазма, проучено при една пациентка, е 0,5 за иматиниб и 0,9 за метаболитите му, което предполага по-високо разпределение на метаболитите в кърмата. Като се има предвид общата концентрация на иматиниб и метаболитите му и максималния 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, жени, които приемат иматиниб, не трябва да кърмят.

##### Фертилитет

При не-клинични проучвания, фертилитетът при мъжки и женски плъхове не е засегнат (вж. точка 5.3). Не са провеждани проучвания при пациенти, приемащи Иматиниб Accord във връзка с повлияването на фертилитета и гаметогенезата. Пациентите на лечение с Иматиниб Accord, които се притесняват за своя фертилитет, 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 виждане или сънливост по време на лечението с иматиниб. Затова трябва да се препоръча предпазливост при шофиране или работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

Пациенти в напреднали стадии на злокачествени заболявания могат да имат многобройни припокриващи се медицински състояния, 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 хода на клинични проучвания при ХМЛ преустановяването на приема на лекарството поради нежелани лекарствени реакции се наблюдава при 2,4% от новодиагностицираните пациенти, при 4% от пациенти 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 изследваното лекарство е спряно поради нежелани лекарствени реакции при 4% от пациентите.

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 СТС степен 3/4 гастроинтестинално кървене (3 пациенти), вътретуморно кървене (3 пациенти) или и двете (1 пациент). Местата на гастроинтестиналния тумор може би са източника на гастроинтестиналното кървене (виж точка 4.4). Гастроинтестиналното и туморното кървене могат да бъдат сериозни и понякога фатални. Най-често съобщаваните ( $\geq 10\%$ ) нежелани лекарствени реакции и в двете случая са леко гадене, повръщане, диария, коремна болка, умора, миалгия, мускулни крампи и обрив. Повърхностните отоци са обичайна находка във всички проучвания и са предимно периорбитални или на долните крайници. Тези отоци обаче рядко са тежки и се налага лечението им с диуретици, други поддържащи мерки, или чрез намаляване на дозата на иматиниб.

Когато иматиниб се комбинира с високи дози химиотерапия при пациенти с Rh+ОЛЛ, са наблюдавани 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 Rh+ ОЛЛ. Базата данни за безопасност при деца с Rh+ 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 са опасни 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 проучвания на деца.

#### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

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

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват по ред 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**

<b>Инфекции и инфестации</b>	
<i>Нечести:</i>	Херпес зостер, херпес симплекс, назофарингит, пневмония <sup>1</sup> , синусит, целулит, инфекции на горните дихателни пътища, грип, инфекции на пикочните пътища, гастроентерит, сепсис
<i>Редки:</i>	Гъбични инфекции

<i>С неизвестна честота:</i>	Реактивация на хепатит В*
<b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>	
<i>Редки:</i>	Тумор-лизис синдром
<i>С неизвестна честота:</i>	Туморна хеморагия/ туморна некроза*
<b>Нарушения на имунната система</b>	
<i>С неизвестна честота:</i>	Анафилактичен шок*
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
<i>Много чести:</i>	Неутропения, тромбоцитопения, анемия
<i>Чести:</i>	Панцитопения, фебрилна неутропения
<i>Нечести:</i>	Тромбоцитемия, лимфопения, потискане на костния мозък, еозинофилия, лимфаденопатия
<i>Редки:</i>	Хемолитична анемия
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
<i>Чести:</i>	Анорексия
<i>Нечести:</i>	Хипокалиемия, повишен апетит, хипофосфатемия, понижен апетит, дехидратация, подагра, хиперурикемия, хиперкалциемия, хипергликемия, хипонатриемия
<i>Редки:</i>	Хиперкалиемия, хипомагнезиемия
<b>Психични нарушения</b>	
<i>Чести:</i>	Безсъние
<i>Нечести:</i>	Депресия, понижено либидо, тревожност
<i>Редки:</i>	Обърканост
<b>Нарушения на нервната система</b>	
<i>Много чести:</i>	Главоболие <sup>2</sup>
<i>Чести:</i>	Замаяност, парестезия, нарушения във вкуса, хипоестезия
<i>Нечести:</i>	Мигрена, сомнолентност, синкоп, периферна невропатия, нарушения на паметта, ишиас, синдром на уморените крака, тремор, мозъчен кръвоизлив
<i>Редки:</i>	Повишено вътречерепно налягане, гърчове, неврит на n. opticus
<i>С неизвестна честота:</i>	Церебрален оток*
<b>Нарушения на очите</b>	
<i>Чести:</i>	Оток на клепачите, повишено съзене, конюнктивални кръвоизливи, конюнктивит, сухота на очите, замъглено виждане
<i>Нечести:</i>	Очно дразнене, болка в очите, орбитален оток, кръвоизлив на склерата, кръвоизлив на ретината, блефарит, оток на макулата
<i>Редки:</i>	Катаракта, глаукома, оток на папилата
<i>С неизвестна честота:</i>	Витреална хеморагия*
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
<i>Нечести:</i>	Световъртеж, тинитус, загуба на слуха
<b>Сърдечни нарушения</b>	
<i>Нечести:</i>	Сърцебиене, тахикардия, застойна сърдечна недостатъчност <sup>3</sup> , белодробен оток
<i>Редки:</i>	Аритмия, предсърдно мъждене, сърдечен арест, инфаркт на миокарда, ангина пекторис, перикарден излив
<i>С неизвестна честота:</i>	Перикардит*, сърдечна тампонада*
<b>Съдови нарушения<sup>4</sup></b>	
<i>Чести:</i>	Зачервяване, хеморагия
<i>Нечести:</i>	Хипертония, хематом, субдурален хематом, студени крайници,

	хипотония, синдром на Raynaud
<i>С неизвестна честота:</i>	Тромбоза/емболизъм*
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
<i>Чести:</i>	Диспнея, епистаксис, кашлица
<i>Нечести:</i>	Плеврален излив <sup>5</sup> , фаринголарингеална болка, фарингит
<i>Редки:</i>	Плеврална болка, белодробна фиброза, белодробна хипертония, белодробен кръвоизлив
<i>С неизвестна честота:</i>	Остра дихателна недостатъчност <sup>10</sup> *, интерстициална белодробна болест*
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
<i>Много чести:</i>	Гадене, диария, повръщане, диспепсия, коремна болка <sup>6</sup>
<i>Чести:</i>	Флатуленция, подуване на корема, гастроезофагеален рефлукс, констипация, сухота в устата, гастрит
<i>Нечести:</i>	Стоматит, разявявания в устната кухина, стомашно-чревен кръвоизлив <sup>7</sup> , оригване, мелена, езофагит, асцит, стомашна язва, хематемеза, хейлит, дисфагия, панкреатит
<i>Редки:</i>	Колит, илеит, възпалителни заболявания на червата
<i>С неизвестна честота:</i>	Илеус/интестинална обструкция*, гастроинтестинална перфорация*, дивертикулит*, стомашна антрална съдова ектазия (GAVE)*
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
<i>Чести:</i>	Повишени чернодробни ензими
<i>Нечести:</i>	Хипербилирубинемия, хепатит, иктер
<i>Редки:</i>	Чернодробна недостатъчност <sup>8</sup> , чернодробна некроза
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
<i>Много чести:</i>	Периорбитален оток, дерматит/екзема/обрив
<i>Чести:</i>	Пруритус, оток на лицето, суха кожа, еритем, алоpecia, нощни изпотявания, фоточувствителна реакция
<i>Нечести:</i>	Пустулозен обрив, контузия, повишено изпотяване, уртикария, екхимоза, повишена склонност към насиняване, хипотрихоза, кожна хипопигментация, ексфолиативен дерматит, увреждане на ноктите, фоликулит, петехии, псориазис, пурпура, кожна хиперпигментация, булозни ерупции
<i>Редки:</i>	Остра фебрилна неутрофилна дерматоза (синдром на Sweet), потъмняване на ноктите, ангиоедем, везикулозен обрив, еритема мултиформе, левкоцитокластичен васкулит, синдром на Stevens-Johnson, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)
<i>С неизвестна честота:</i>	Синдром на палмарно-плантарна еритродистезия*, лихеноидна кератоза*, лихен планус*, токсична епидермална некролиза*, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
<i>Много чести:</i>	Мускулни спазми и крампи, мускулно-скелетна болка включително миалгия, артралгия, болка в костите <sup>9</sup>
<i>Чести:</i>	Оток на ставите
<i>Нечести:</i>	Ставна и мускулна скованост
<i>Редки:</i>	Мускулна слабост, артрит, рабдомиолиза/миопатия
<i>С неизвестна честота:</i>	Аваскуларна некроза/некроза на бедрената кост*, изоставане в растежа при деца*
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
<i>Нечести:</i>	Бъбречна болка, хематурия, остра бъбречна недостатъчност, повишена честота на уриниране
<i>С неизвестна честота:</i>	Хронична бъбречна недостатъчност
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	

<i>Нечести:</i>	Гинекомастия, еректилна дисфункция, менорагия, нередовна менструация, сексуална дисфункция, болка в гръдното зърно, уголемяване на млечната жлеза, скротален оток
<i>Редки:</i>	Хеморагичен корпус лутеум/хеморагична овариална киста
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
<i>Много чести:</i>	Задръжка на течности и оток, умора
<i>Чести:</i>	Слабост, пирексия, аназарка, втрисане, скованост
<i>Нечести:</i>	Болка в гърдите, прималяване
<b>Изследвания</b>	
<i>Много чести:</i>	Повишаване на телесното тегло
<i>Чести:</i>	Понижаване на телесното тегло
<i>Нечести:</i>	Повишен креатинин в кръвта, повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта, повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта
<i>Редки:</i>	Повишение на амилазата в кръвта

\* Тези видове реакции са били съобщени предимно по време на постмаркетинговия опит с иматиниб. Включват се както спонтанни съобщения, така и сериозни нежелани събития от текущи проучвания, от програми с разширен достъп, клинични фармакологични проучвания и експлораторни проучвания при неодобрен показания. Тъй като тези реакции са съобщени при популация с неопределен размер, не винаги 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 GIST.
- 2 Главоболието е най-често при пациенти с GIST.
- 3 Въз основа на пациентогодини, 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 GIST, а кръвенето (хематом, хеморагия) е най-често при пациенти с GIST и с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-АР и ХМЛ-BC).
- 5 Плеврални изливи са съобщавани по-често при пациенти с GIST и при пациенти с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-АР и ХМЛ-BC), отколкото при пациенти с хронична ХМЛ.
- 6+7 Коремна болка и стомашно-чревен кръвоизлив са наблюдавани най-често при пациенти с GIST.
- 8 Съобщени са няколко фатални случая на чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза.
- 9 Мускулно-скелетна болка и свързани с нея нежелани събития са наблюдавани по-често при пациенти с ХМЛ, отколкото при пациенти с GIST.
- 10 Фатални случаи са съобщавани при пациенти с напреднало заболяване, сериозни инфекции, тежка неутропения и други сериозни придружаващи заболявания.

#### 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  $\geq 750$  (фаза I проучване). Появата на цитопениите обаче е също така в ясна зависимост от стадия на заболяването. Честота на неутропении степен 3 или 4 (АБН  $<1,0 \times 10^9/l$ ) и тромбоцитопениите (тромбоцитен брой  $<50 \times 10^9/l$ ) 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 (АБН  $<0,5 \times 10^9/l$ ) и тромбоцитопения (тромбоцитен брой  $<10 \times 10^9/l$ ) се наблюдават съответно при 3,6% и  $< 1\%$  от пациентите. Медианата на продължителността на епизодите на неутропения и тромбоцитопения обикновено варира съответно от 2 до 3 седмици, и от 3 до 4 седмици. Поведението при тези реакции обикновено

включва или 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 цитопения степен 3 или 4, 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, степен 3 и 4, анемия се съобщава съответно при 5,4% и 0,7% от пациентите, и може би е свързана с гастроинтестиналното или вътре туморното кървене при някои от тези пациенти. 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 развива степен 4 тромбоцитопения. Понижението на общия левкоцитен и неутрофилен брой се проявява главно през първите шест седмици на лечението, със стойности, задържащи се относително стабилни след това.

#### *Биохимия*

Значителното повишение на трансминазите (<5%) или билирубина (<1%) се наблюдава при пациенти с ХМЛ и обикновено се овладява с намаляване на дозата или с прекъсване на лечението (медианата на продължителността 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) са наблюдавани повишаване на честотата на степен 3 или 4 повишение на ALT (аланин аминотрансфераза) при 6,8%, а на степен 3 или 4 повишение на AST (аспартат аминотрансфераза) при 4,8%. 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 един пациент с прием на висока доза на парацетамол.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Реактивация на хепатит В

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).

##### 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 национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.**

## **4.9 Предозиране**

Опитът с дози, по-високи от препоръчаната терапевтична доза, е ограничен. Изолирани случаи на предозиране с иматиниб са били докладвани спонтанно и в литературата. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде наблюдаван и да му се прилага съответното симптоматично лечение. Обикновено съобщените крайни резултати при тези случаи са “повлиял се” или “възстановен”. Събитията, които са били съобщавани при различните дозови интервали, са както следва:

##### Възрастна популация

1200 до 1600 mg (продължителността варира между 1 до 10 дни): гадене, повръщане, диария, обрив, еритем, едем, подуване, умора, мускулни спазми, тромбоцитопения, панцитопения, коремна болка, главоболие, понижен апетит.

1800 до 3200 mg (като 3200 mg на ден са прилагани в продължение на 6 дни): слабост, миалгия, повишаване на креатин фосфокиназата, повишаване на билирубина, стомашно-чревна болка.



6400 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 трансминазите.

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 бели кръвни клетки и диария.

В случай на 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 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 на фактора на стволовите клетки (SCF), кодиран от c-Kit прото-онкогена, 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, медиранни от активирането на тези рецепторни кинази.

#### Фармакодинамични ефекти

Иматиниб е протеин-тирозинкиназен 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 Филадельфийска 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 за рецепторните тирозин кинази за тромбоцитния растежен фактор (PDGF), PDGF-R и така инхибира медираните от PDGF клетъчни реакции. В патогенезата на МДС/МПЗ, ХЕС/ХЕЛ и ДФСП са включени структурното активиране на PDGF рецептора или Abl протеин тирозин киназите в резултат на дифузия до различни свързващи протеини или съществена продукция на PDGF. Иматиниб инхибира клетъчната пролиферация и сигнализиране водени 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 от прогресия. Освен при ново диагностицирана ХМЛ в хронична фаза, няма контролирани проучвания, които да показват клинична полза, изразена като подобрене в свързаните с болестта симптоми или удължена преживяемост.

Проведени са три големи международни, отворени, неконтролирани проучвания във фаза II при пациенти с напреднала, положителна за Филадельфийска 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, отворено,

многоцентрово, международно рандомизирано проучване във фаза III при новодиагностицирани пациенти с Ph+ ХМЛ. Освен това при деца са проведени две проучвания във фаза I и едно проучване фаза II.

При всички клинични проучвания 38-40% от пациентите са били  $\geq 60$  години и 10-12% от тях са били  $\geq 70$  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 MIU/m<sup>2</sup>/дневно подкожно, в комбинация с Ara-C 20mg/m<sup>2</sup>/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  $\geq 60$  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  $\pm$  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)**

<b>(Честота на най-добър отговор)</b>	<b>Иматиниб n=553</b>	<b>IFN+Ara-C n=553</b>
<b>Хематологичен отговор</b>		
Честота на ПХО (CHR) n (%) [95% CI]	534 (96,6%) [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
<b>Цитогенетичен отговор</b>		
Голям отговор n (%) [95% CI]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%, 27,1]
Пълен ЦО (CyR) n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Частичен ЦО (CyR) n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
<b>Молекулярен отговор**</b>		
Голям отговор на 12-ия месец (%)	153/305=50,2%	8/83=9,6%
Голям отговор на 24-ия месец (%)	73/104=70,2%	3/12=25%
Голям отговор на 84-ия месец (%)	102/116=87,9%	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 7 седмици):**

Брой левкоцити (БЛ)  $< 10 \times 10^9/l$ , тромбоцити  $< 450 \times 10^9/l$ , 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 пълен и частичен отговор.

**Критерии за голям молекулярен отговор:** понижение в периферната кръв с  $\geq 3$  логаритмични единици на количеството Bcr-Abl транскрипти (измерено чрез количествено 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 МСyR, 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). Тази 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 МСyR 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  $\geq 25 \times 10^6$  IU/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.

*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 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.

Първичната крайна точка за ефикасността е честотата на хематологичен отговор, докладван 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 31% от пациентите постигат хематологичен отговор. (36% от предварително нелекуваните пациенти и 22% от предварително лекуваните пациенти). Честотата на отговор е също по-висока при пациентите, лекувани с 600 mg (33%), в сравнение с тези, които са лекувани с 400 mg (16%,  $p=0,0220$ ). Текущата оценка за средната 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 проучванията на ХМЛ при възрастни**

	Проучване 0110 37-месечни данни Хронична фаза Неуспех с интерферон (n=532)	Проучване 0109 40,5-месечни данни Фаза на акцелерация (n=235)	(n=260) Проучване 0102 38-месечни данни Миелобластна криза (n=260)
	% на пациентите (CI <sub>95%</sub> )		
Хематологичен отговор <sup>1</sup>	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Пълен хематологичен Отговор - ПХО(CHR)	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 <sup>2</sup>	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Пълен (Потвърден <sup>3</sup> ) [95% CI]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Частичен	12%	7%	8%
<p><b><sup>1</sup>Критерии за хематологичен отговор ( всички отговори трябва се потвърдят след ≥4 седмици):</b></p> <p>ПХО (CHR): Проучване 0110 [брой на левкоцити &lt;10 x 10<sup>9</sup>/l, тромбоцити &lt;450 x 10<sup>9</sup>/l, миелоцити + метамиелоцити &lt;5% в кръвта, без бласти и промиелоцити в кръвта, базофили &lt;20%, без екстрамедуларно засягане] и в проучванията 0102 и 0109 [ANC ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l, тромбоцити ≥100 x 10<sup>9</sup>/l, без бласти в кръвта, бласти в КМ &lt;5% и без екстрамедуларно засягане]</p> <p>БДЛ (NEL): Същите критерии както за CHR, но ANC ≥1,0 x 10<sup>9</sup>/l, тромбоцити ≥20 x 10<sup>9</sup>/l (само за 0102 и 0109)</p> <p>ВХФ (RTC): &lt;15% бласти в КМ и ПК, &lt;30% бласти + промиелоцити в КМ и ПК, &lt;20% базофили в ПК, без друго екстрамедуларно засягане, освен слезка и черен дроб (само за 0102 и 0109).</p> <p>КМ = костен мозък, ПК = периферна кръв</p> <p><b><sup>2</sup>Критерии за цитогенетичен отговор:</b></p> <p>Големият отговор включва едновременно пълния (0% Ph+ метафазни пластинки) и частичния (1-35%) отговор</p> <p><sup>3</sup>Пълен цитогенетичен отговор, потвърден от второ цитогенетично изследване на костен мозък, извършено най-малко един месец след първоначалното изследване на костния мозък.</p>			

*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 са включени във фаза I проучване с ескалация на дозата. Това е група пациенти, които са претърпели интензивна предхождаща терапия, като 46% от тях са били подложени преди това на костно-мозъчна трансплантация (КМТ), а 73% са били на полихимиотерапия. Пациентите са лекувани с дози на иматиниб от 260 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=7) и 570 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=5). От 9 пациента 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 от 77%.

Общо 51 пациента в детска възраст с новодиагностицирана и нелекувана ХМЛ в хронична фаза, са включени в отворено, мултицентрово, с едно терапевтично рамо проучване във фаза II. Пациентите са лекувани с иматиниб 340 mg/m<sup>2</sup>/ден без прекъсване при липса на доза-лимитирана токсичност. Лечението с иматиниб предизвиква бърз отговор при ново диагностицирани 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, основано на изчислението на Kaplan-Meier, от 5,6 месеца.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с иматиниб във всички подгрупи на педиатричната популация при положителна за Филадельфийска хромозома хронична миелоидна левкемия (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

#### Клинични проучвания при Ph+ОЛЛ

*Новодиагностицирани случаи на Ph+ОЛЛ:* При контролирано проучване (ADE10) на иматиниб спрямо химиотерапевтична индукция при 55 новодиагностицирани пациенти на възраст над 55 години, иматиниб, използван като самостоятелно средство, предизвиква значимо по-висока честота на пълен цитогенетичен отговор в сравнение с химиотерапията (96,3% спр. 50%; p=0,0001). Прилагането на спасителна терапия с иматиниб при пациенти, които не са отговорили или които отговарят лошо на химиотерапията, води до постигане на пълен хематологичен отговор при 9 от 11 пациента (81,8%). Този клиничен отговор се дължи на по-високата редукция на bcr-abl транскриптите при лекуваните с иматиниб пациенти в сравнение с тези, лекувани с химиотерапия, след 2 седмици лечение (p=0,02). Всички пациенти получават иматиниб и консолидационна химиотерапия (вж. Таблица 3) след индукцията като нивата на bcr-abl транскриптите са идентични в двете рамена след 8 седмици. 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 оставащи в 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).

Резултатите, наблюдавани в група 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) и общата преживяемост (ОП) трайно надвишават 1 година и са по-добри от хистологичния контрол (ПБЗ p<0,001; ОП p<0,0001) в две проучвания (AJP01 и AUS01).

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

<b>Проучване ADE10</b>	
Префаза	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 3, 4, 5; MTX 12 mg интратекално, ден 1
Индукция на ремисията	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., дни 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0,5 часа), дни 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час) ден 1; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 22-25, 29-32
Консолидационна терапия I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), дни 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-20
Консолидационна терапия II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 1-5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 1-5
<b>Проучване AAU02</b>	
Индукционна терапия ( <i>de novo</i> Ph+ ОЛЛ)	Даунорубицин 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 1-3, 15-16; VCR 2 mg обща доза i.v., дни 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 1, 8; Преднизон 60 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> 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 ( <i>de novo</i> Ph+ ОЛЛ)	Ara-C 1,000 mg/m <sup>2</sup> /12 часа i.v. (3 часа), дни 1-4; Митоксантрон 10 mg/m <sup>2</sup> i.v. дни 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1; Метилпреднизолон 40 mg интратекално, day 1
<b>Study ADE04</b>	
Префаза	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 3-5; MTX 15 mg интратекално ден 1
Индукционна терапия I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; VCR 2 mg i.v., дни 6, 13, 20; Даунорубицин 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 6-7, 13-14
Индукционна терапия II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 26-46
Консолидационна терапия	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; Виндезин 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., ден 1; MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 1; Етопозид 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час) дни 4-5; Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 часа, q 12 часа), ден 5
<b>Проучване AJP01</b>	
Индукционна терапия	CP 1,2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 часа), ден 1; Даунорубицин 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 1-3; Винкристин 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 1, 8, 15, 21; Преднизолон 60 mg/m <sup>2</sup> /ден перорално
Консолидационна терапия	Алтерниращ химиотерапевтичен курс: високо-дозова химиотерапия с MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 1, и Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (q 12 часа),

	дни 2-3, за 4 цикъла
Поддържане	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., ден 1; Преднизолон 60 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5
<b>Проучване AUS01</b>	
Индукционна-консолидационна терапия	Хипер-CVAD режим: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 часа, q 12 часа), дни 1-3; Винкристин 2 mg i.v., дни 4, 11; Доксорубицин 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 4; DEX 40 mg/ден в дни 1-4 и 11-14, алтернирана с MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 часа, q 12 часа), дни 2-3 (общо 8 курса)
Поддържане	VCR 2 mg i.v. месечно за 13 месеца; Преднизолон 200 mg перорално, 5 дена 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; i.v.: 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/m<sup>2</sup>/ден) в комбинация с интензивна химиотерапия, след индукционна терапия. Иматиниб е прилаган интермитентно в кохорти 1-5, с увеличаваша 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 <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1-5 Ифосфамид (1,8 g/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /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): CAMO ден 1 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 8, 15
Консолидационен блок 2 (3 седмици)	Метотрексат (5 g/m <sup>2</sup> в продължение на 24 часа, IV): ден 1 Левковорин (75 mg/m <sup>2</sup> на 36-ти час, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2 и 3 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): ден 1 ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> /доза на 12 ч x 4, IV): дни 2 и 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 4-13 или докато ANC >1500 след надир
Реиндукционен блок 1 (3 седмици)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /ден болус, IV): дни 1 и 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /доза на 12 ч x 4 дози, IV): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m <sup>2</sup> , IM): ден 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 5-14 или докато ANC >1500 след надир Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15



	DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-7 и 15-21
Интензифициращ блок 1 (9 седмици)	Метотрексат (5 g/m <sup>2</sup> в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15 Левковорин (75 mg/m <sup>2</sup> на 36-ти час, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 27-36 или докато ANC >1500 след надир ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , на 12 ч, IV): дни 43, 44 L-ASP (6000 IUnits/m <sup>2</sup> , IM): ден 44
Реиндукционен блок 2 (3 седмици)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /ден болус, IV): ден 1 и 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /доза на 12 ч x 4 дози, iv): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m <sup>2</sup> , IM): ден 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 5-14 или докато ANC >1500 след надир Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-7 и 15-21
Интезифициращ блок 2 (9 седмици)	Метотрексат (5 g/m <sup>2</sup> в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15 Левковорин (75 mg/m <sup>2</sup> на 36-ти час, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 27-36 или докато ANC >1500 след надир ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , на 12 ч, IV): дни 43, 44 L-ASP (6000 IUnits/m <sup>2</sup> , IM): ден 44
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 1-4	MTX (5 g/m <sup>2</sup> в продължение на 24 часа, IV): ден 1 Левковорин (75 mg/m <sup>2</sup> на 36-ти час, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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/m <sup>2</sup> , IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 8-28 Метотрексате (20 mg/m <sup>2</sup> /седмица, PO): дни 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> , IV): дни 29-33 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> , 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/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /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/m <sup>2</sup> /седмица, PO): дни 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 6-12	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-56 Метотрексат (20 mg/m <sup>2</sup> /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 = даунорубин, 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:* Употребата на иматиниб като самостоятелно средство при пациенти с рецидив/рефрактерна Ph+ ОЛЛ води, при 53 от 411 оценявани за отговор пациенти, до честота на хематологичен отговор от 30% (9% пълн) 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 и средната обща преживяемост при 401 оценявани пациента варира от 4,9 до 9 месеца. Данните са подобни при провеждане на повторен анализ за включване само на пациентите на възраст над 55 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 отворено, мултицентрово, фаза II клинично проучване (проучване B2225) е било проведено за изпитване на иматиниб при различни популации пациенти страдащи от живото-застрашаващи заболявания, свързани с Abl, Kit или PDGFR протеин тирозин кинази. Проучването е включвало 7 пациента с МДС/МПЗ които са били лекувани с иматиниб 400 mg дневно. При трима пациента е наблюдаван пълн хематологичен отговор (CHR) и при един пациент – частичен хематологичен отговор (PHR). Към момента на началния анализ, трима от четиримата пациента с PDGFR генни пренареждания са развили 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- β 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%).

Освен това, други 24 пациента с МДС/МПЗ са били докладвани в 13 публикации. 21 пациента са били лекувани с иматиниб 400 mg дневно, докато другите 3 пациента са получавали пониски дози. При 11 пациента са открити PDGFR генни пренареждания, 9 от тях са достигнали CHR и 1 PHR. Възрастта на тези пациенти варира от 2 до 79 години. В скорошна публикация осъвременени данни за 6 от тези 11 пациента разкриват, че всички тези пациенти са в цитогенетична ремисия (варираща между 32-38 месеца). Същата публикация докладва данни от дългосрочно проследяване на 12 МДС/МПЗ пациента с PDGFR генни пренареждания (5 пациента от проучване B2225). Тези пациенти са приемали иматиниб средно за 47 месеца (от 24 дни – 60 месеца). При 6 от тези пациенти проследяването към момента надвишава 4 години.

Единадесет пациента са достигнали бърз CHR; при десет се наблюдава пълно отзвучаване на цитогенетичните аномалии и намаляване или изчезване на измерените с RT-PCR фузионни последователности. Хематологичния и цитогенетичен отговор са били поддържани средно за 49 месеца (варира от 19-60) и 47 месеца (варира от 16-59), съответно. Общата преживяемост е 65 месеца от диагностицирането (варира от 25-234). Прилагането на иматиниб без генетична транслокация като цяло не води до подобрене.

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 дози в интервала от 92,5 до 340 mg/m<sup>2</sup> дневно. При всички пациенти е постигнат пълен хематологичен, цитогенетичен и/или клиничен отговор.

#### Клинични проучвания при ХЕС/ХЕЛ

Отворено, мултицентрово, фаза II клинично проучване (проучване B2225) е било 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 пациента с ХЕС/ХЕЛ са били лекувани с от 100 mg до 1 000 mg иматиниб дневно. Други 162 пациента 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 пациента. При 61 от тези 117 пациента е идентифицирана FIP1L1-PDGFR $\alpha$  фузионна киназа. Освен това, четири HES пациента са диагностицирани като FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -позитивни в 3 други публикувани доклада. Всички 65 FIP1L1-PDGFR $\alpha$  фузионна киназа-позитивни пациенти са постигнали CHR поддържан 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 пациента също са постигнали пълна молекулярна ремисия при средно проследяване от 28 месеца (варира от 13-67 месеца). Възрастта на тези пациенти варира от 25 до 72 години. В допълнение, подобрене в симптоматиката и другите органични нарушения са били докладвани от изследователите на тези клинични случаи. Подобрения се докладват в сърдечносъдовата, нервната, кожа/подкожни тъкани, дихателна/торакална/медиастинална, скелетно-мускулна/соединителнотъкнна/съдова и стомашно-чревна органични 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 варира от 2 до 16 години, а иматиниб е прилаган в доза от 300 mg/m<sup>2</sup> дневно или в дози в интервала от 200 до 400 mg дневно. При всички пациенти е постигнат пълен хематологичен, цитогенетичен и/или молекулярен отговор.

#### Клинични проучвания при ДФСП

Проведено е едно фаза II, отворено, многоцентрово клинично проучване (проучване B2225) включващо 12 пациента с ДФСП, лекувани с иматиниб 800 mg дневно. Възрастта на пациентите с ДФСП варира от 23 до 75 години; ДФСП е метастатична, локално рекурентна след първоначална резекционна хирургия и не се счита за поддаваща се на по-нататъшна резекционна хирургия по време на включване в проучването. 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 се освободили от заболяването чрез хирургия. Средната продължителност на лечението в проучването B2225 е 6,2 месеца, с максимална продължителност от 24,3 месеца. В 5 публикувани доклада за случаи са съобщени 6 допълнителни пациенти с ДФСП, лекувани с иматиниб, като тяхната възраст варира 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. Педиатричният пациент получава 400 mg/m<sup>2</sup>/дневно, впоследствие увеличени до 520 mg/m<sup>2</sup>/дневно. 5 пациенти отговарят, 3 пълно 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 нейния генен продукт се наблюдава 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, а иматиниб е прилаган в доза от 50 mg дневно или в дози в интервала от 400 до 520 mg/m<sup>2</sup> 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 вариращи от 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 за иматиниб е 98%. След перорално приложение има голяма вариабилност между пациентите в плазмените нива на AUC на иматиниб. При приемането му с храна с високо съдържание на мазнини, степента на абсорбция на иматиниб намалява минимално (11% понижение на C<sub>max</sub> и удължаване на T<sub>max</sub> 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 белтъци е около 95% предимно с албумина и с алфа-киселия гликопротеин и малка степен с липопротеини.

### Биотрансформация

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

Заедно N-деметирираният метаболит и иматиниб представляват около 65% от радиоактивността в кръвообръщението (AUC<sub>(0-48h)</sub>). Останалата част от радиоактивността се дължи на многобройни второстепенни метаболити.

*In vitro* резултатите показват, че CYP3A4 е основният човешки P450 изоензим, катализиращ биотрансформация на иматиниб. От набора възможни лекарства за съвместно приложение (ацетаминофен, ацикловир, алопуририл, амфотерицин, цитарабин, еритромицин, флуконазол, хидроксиурея, норфлоксацин, пеницилин В) единствено еритромицин (IC<sub>50</sub> 50 μM) и флуконазол (IC<sub>50</sub> 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<sub>i</sub> в човешките чернодробни микросоми 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 метаболитите от CYP2D6 и/или CYP3A4/5 метаболизъм на съвместно приеманото лекарство. Иматиниб не повлиява биотрансформацията на 5-флуороурацил, но инхибира метаболизма на паклитаксел в резултат на конкурентното инхибиране на CYP2C8 (K<sub>i</sub>=34,7 μM). Тази стойност на K<sub>i</sub> е далеч по-висока от очакваните плазмени нива на иматиниб при пациенти, така че не се очаква никакво взаимодействие при съвместното му приложение с 5-флуороурацил или паклитаксел.

### Елиминиране

Въз основава на данните за отделяне на съединението(а) след перорален прием на доза белязан с  $^{14}\text{C}$  иматиниб, приблизително 81% от дозата в рамките на 7 дни се отделя във фецеса (68% от дозата) и урината (13% от дозата). Неметаболизираният иматиниб съставлява около 25% от дозата (5% в урината, 20% във фецеса), останалата част се метаболизира.

#### Плазмена фармакокинетика

Проследяването след перорално приложение при здрави доброволци показва, че  $t_{1/2}$  е приблизително 18h и това предполага, че приемането му веднъж дневно е правилно. Повишаването в средния AUC с увеличаване на дозата е линейно и пропорционално в интервала 25-1 000 mg след перорално приложение. Няма никаква промяна в кинетиката на иматиниб при многократно приложение, като кумулирането му е 1,5-2,5 по-стабилно при прием веднъж дневно.

#### Популационна фармакокинетика

Данните от популационния фармакокинетичен анализ при пациенти с ХМЛ показват, че възрастта оказва малък 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 доведе до коригиране на дозата в зависимост от телесното тегло.

#### Фармакокинетика при деца

Както и при възрастни пациенти, така и при деца иматиниб се абсорбира бързо след перорален прием при проучвания от фаза I и фаза II. Дозите при деца от 260 и 340 mg/m<sup>2</sup>/ден водят до същата експозиция като съответно дозите от 400 mg и 600 mg при възрастни пациенти. Сравняването на AUC<sub>(0-24)</sub> на 8-ия и 1-ия ден при дози от 340 mg/m<sup>2</sup>/ден показва 1,7 пъти по-високо натрупване на лекарството след повторно еднократно дневно приложение.

Въз основа на сборен популационен фармакокинетичен анализ при педиатрични пациенти с хематологични заболявания (ХМЛ, Ph+ОЛЛ или други хематологични заболявания лекувани с 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<sup>2</sup> веднъж дневно (без да се превишават 400 mg веднъж дневно) или 340 mg/m<sup>2</sup> 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.

#### Нарушена органна функция

Иматиниб и неговите метаболити не се отделят в значителна степен през бъбреците. Пациентите с леко до умерено нарушение на бъбречната функция показват по-висока плазмена експозиция от колкото при пациентите с нормална бъбречна функция. Повишението е приблизително 1,5- до 2-пъти, съответстващо на 1,5-кратно увеличение на плазмения AGR, към който иматиниб се свързва в голяма степен. Клирънсът на свободния иматиниб е вероятно подобен при пациентите с бъбречно нарушение и тези с нормална бъбречна функция, тъй като бъбречната екскреция представлява само малък път на елиминиране на иматиниб (вж. точка 4.2 и 4.4).

Въпреки че резултатите от фармакокинетичния анализ показват съществуването на значимо индивидуално вариране, средната експозиция на иматиниб не се повишава при пациенти с различни по степен нарушения на чернодробната функция 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 кучетата, плъхове, 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 кучета и плъхове.

Черният дроб е прицелния орган при плъхове и кучета. При двата вида се наблюдават леки до умерени повишения на нивата на трансминазите и леко понижение на холестерола, триглицеридите, общия белтък и албумина. В черен дроб на плъхове не се откриват никакви хистопатологични промени. Тежка чернодробна токсичност се наблюдава след двуседмично третиране на кучета, с повишаване на чернодробните ензими, некроза на хепатоцитите, 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 каналчета и тубулна нефроза. При някои от тези животни се наблюдава повишаване на серумните урея и креатинин. При 13 седмично проучване на плъхове се наблюдава хиперплазия на преходния епител в бъбречната папила и на пикочния мехур при доза  $\geq 6$  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 при маймуни, е установено ниво на липса на нежелани реакции при най-ниската доза от 15 mg/kg, което е приблизително една трета от максималната доза при хора от 800 mg според 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 кластотоксичност (хромозомни аберации) при иматиниб се наблюдават *in vitro* върху клетъчна култура от бозайници (яйчник от Китайски хамстер) в присъствието на метаболитна активация. Още два междинни продукта от производствения процес, които се намират и в крайния лекарствен продукт, дават 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, отнесена към повърхността на тялото. Това не се наблюдава при доза  $\leq 20$  mg/kg. Редукция на сперматогенезата в лека до умерена степен се наблюдава и при кучета при перорална доза от  $\geq 30$  mg/kg. При женски плъхове, които са третирани с лекарството 14 дни преди чифтосването до 6. гестационен ден, не се наблюдава ефект върху куполативната способност или върху броя на бременните женски. При доза от 60 mg/kg женските плъхове имат значителна постимплатационна фетална загуба и намаление на броя на живите плодове. Това не се наблюдава при дози  $\leq 20$  mg/kg.

В проучване влиянието на пероралния прием върху пре- и постнаталното развитие при плъхове се описват вагинални кръвотечения в групата с доза от 45 mg/kg/ден или на 14. или на 15. гестационен ден. При същата доза, броят на мъртвородените плъхчета, както и на починалите между 0. и 4. ден след раждането е повишен. При поколение F<sub>1</sub>, при същото дозово ниво, средното телесно тегло е понижено от раждането до смъртта на животните и броят на новородените, достигащи критерий за отделяне е леко понижен. Фертилната способност на поколение F<sub>1</sub> не е засегната, но се забелязва, че е повишен броят на резорбции и е намален броят на жизнеспособните плодове при 45 mg/kg/ден. Нивото на липса на нежелани реакции за

майките и за поколение F<sub>1</sub> е 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  $\geq$  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 енцефалопеле, липсващи/редуцирани фронтални и липсващи паритални кости. Тези ефекти не се наблюдават при дози  $\leq$  30 mg/kg.

В проучване за токсичност за развитието при млади 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 млади плъхове, ефекти по отношение на растежа, забавено вагинално отваряне и разделяне на препуциума са наблюдавани при приблизително 0,3 до 2 пъти над средната педиатрична експозиция при най-високата препоръчителна доза от 340 mg/m<sup>2</sup>. Освен това е наблюдавана смъртност при млади животни (в периода на отбиване) при приблизително 2 пъти над средната педиатрична експозиция при най-високата препоръчителна доза от 340 mg/m<sup>2</sup>.

При 2-годишното проучване за карцерогеност 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  $\geq$ 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, парашитовидните жлези, надбъбречните жлези и нежлезистата част на стомаха.

Папилом/карцином на препуциумната/клиторната жлеза се наблюдава при дози над 30 и 60 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 (въз основа на AUC) при 340 mg/m<sup>2</sup>. Нивото без наблюдаван ефект (НБНЕ) е 15 mg/kg/ден. Бъбречен аденом/карцином, папилом на пикочния мехур и уретрата, аденокарциноми на тънкото черво, аденоми на парашитовидните 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<sup>2</sup>/ден. Нивото без наблюдаван ефект (НБНЕ) е 30 mg/kg/ден.

Все още не са изяснени механизъмът и значението при хора на тези находки при проучвания на карцерогеността при плъхове.

Ненеопластични лезии, неустановени при по-ранните предклинични проучвания са сърдечносъдовата система, панкреаса, ендокрините органи и зъбите. Най-важните промени включват 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**

Ядро на таблетката  
Хипромелоза 6 cps (E464)  
Микрокристална целулоза Ph 102  
Кросповидон  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката  
Хипромелоза 6 cps (E464)  
Талк (E553b)  
Полиетиленгликол  
Железен оксид, жълт (E172)  
Железен оксид, червен (E172)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

PVC/PVdC/Al блистери  
24 месеца

Al/Al блистери  
2 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

PVC/PVdC/Al блистери  
Да не се съхранява над 30°C.

Al/Al блистери  
Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

PVC/PVdC/Al или Al/Al блистери.

Опаковки, съдържащи 20, 60, 120 или 180 филмирани таблетки.

Освен това, Иматиниб Accord 100 mg таблетки се предлагат в PVC/PVdC/алуминиев перфориран едnodозов блистер в опаковки от 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 или 180x1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF



Обединено кралство

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/845/001-004

EU/1/13/845/005-008

EU/1/13/845/015-019

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

01-07-2013

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иматиниб Accord 400 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg иматиниб (imatinib) (под формата на мезилат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка

### Иматиниб Accord 400 mg филмирани таблетки:

Кафеникаво оранжеви, овални, двойно изпъкнали филмирани таблетки, вдлъбнато релефно означение "IM" и "T2" от двете страни на делителна черта от едната страна и гладки от другата страна.

Делителната черта не е предназначена за счупване на таблетката.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Иматиниб Accord е показан за лечение на

- възрастни и педиатрични пациенти с новодиагностицирана, положителна по Филадельфийската хромозома (bcr-abl) (Ph<sup>+</sup>) хронична миелоидна левкемия (ХМЛ), при които костно-мозъчната трансплантация не се разглежда като първа линия лечение.
- възрастни и педиатрични пациенти с Ph<sup>+</sup> ХМЛ в хронична фаза след неуспех от лечението с интерферон-алфа, или във фаза на акцелерация или бластна криза.
- възрастни и педиатрични пациенти с новодиагностицирана положителна по Филадельфийска хромозома остра лимфобластна левкемия (Ph<sup>+</sup> ОЛЛ) заедно с химиотерапия.
- възрастни с рецидив или рефрактерна Ph<sup>+</sup> ОЛЛ като монотерапия.
- възрастни пациенти с миелодиспластичен синдром/миелопролиферативни заболявания (МДС/МПЗ), свързани 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-PDGFR $\alpha$ .
- възрастни с неподлежаща на резекция дерматофибросаркома протруберанс (ДФСП) и пациенти с рекурентни и/или метастатични ДФСР, които не са подходящи за хирургично лечение.

Ефектът на иматиниб върху резултата от костно мозъчна трансплантация не е установен.

При възрастни и педиатрични пациенти, ефективността на иматиниб се основава на общата степен на повлияване, на хематологичния и цитогенетичен отговор и преживяемостта без прогресия при ХМЛ, на степента на повлияване на хематологичния и цитогенетичен отговор при Ph<sup>+</sup>ОЛЛ, МДС/МПЗ, на степента на повлияване на хематологичния отговор при ХЕС/ХЕЛ и обективната степен на повлияване при възрастни с неподлежащи на резекция и/или метастатични ДФСР. Опитът с иматиниб при пациенти с МДС/МПЗ свързани с генни

пренареждания на PDGFR е много ограничен (вж. точка 5.1). Освен при ново диагностицирана ХМЛ в хронична фаза, 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 с хематологични злокачествени заболявания и малигненни саркоми, според изискванията.

### Дозиране при ХМЛ при възрастни

При възрастни пациенти в хронична фаза на ХМЛ препоръчаната дозировка на Иматиниб Асфорд е 400 mg/ден. Хроничната фаза на ХМЛ се дефинира, ако са изпълнени всички следващи критерии: бласти <15% в кръвта и костния мозък, базофили в периферната кръв <20%, тромбоцити >100 x 10<sup>9</sup>/l.

При възрастни пациенти във фаза на акцелерация препоръчаната дозировка на Иматиниб Асфорд е 600 mg/ден. Фазата на акцелерация се дефинира от наличието на някой от следните критерии: бласти ≥15%, но <30% в кръвта или костния мозък, бласти плюс промиелоцити ≥30% в кръвта или костния мозък (при <30% бласти), базофили в периферната кръв ≥20%, тромбоцити <100 x 10<sup>9</sup>/l, независимо от лечението.

При възрастни пациенти в бластна криза препоръчаната дозировка на Иматиниб е 600 mg/ден. Бластната криза се дефинира като бласти ≥ 30% в кръвта или костния мозък или екстрамедуларно засягане с изключение на хепатоспленомегалия.

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

Повишаването на дозите от 400 mg на 600 mg или 800 mg при пациенти със заболяване в хронична фаза или от 600 mg до максимум 800 mg (давани като 400 mg два пъти дневно) при пациенти във фаза на акцелерация или 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 се проследяват внимателно след повишаване на дозата поради възможността за повишена честота на нежеланите реакции при по-високи дози.

### Дозиране при ХМЛ при деца

Дозирането при деца трябва да се основава на площта на телесната повърхност (mg/m<sup>2</sup>). Препоръчва се доза от 340 mg/m<sup>2</sup> дневно за деца в хронична фаза на ХМЛ и в авансирала фаза на ХМЛ (не трябва да превишава общата доза от 800 mg). Лечението може да се прилага като еднократна дневна доза или като алтернатива 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.

Увеличаване на дозата от 340 mg/m<sup>2</sup> дневно до 570 mg/m<sup>2</sup> 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); неуспех за постигане на задоволителен хематологичен отговор след поне 3 месеца на лечение; неуспех за постигане 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 увеличаване на дозата като се има в предвид потенциала за повишена честота на нежелани лекарствени реакции при по-високи дози.

#### Дозирание при Rh+ОЛЛ при възрастни пациенти

Препоръчаната доза Иматиниб е 600 mg/ден при възрастни пациенти с Rh+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 показано, че иматиниб е ефикасен и безопасен, когато е прилаган в дози 600 mg/ден в комбинация с химиотерапия във фазата на индукция, фазите на консолидация и поддържане на химиотерапията (вж. точка 5.1) при възрастни с новодиагностицирана Rh+ ОЛЛ. Продължителността на лечението с иматиниб може да бъде различна в зависимост от избраната програма за лечение, но като цяло по-продължителният прием на иматиниб е дал по-добри резултати.

При възрастни пациенти с рецидив или рефрактерна Rh+ОЛЛ, монотерапията с Иматиниб от 600 mg/ден е безопасна, ефективна и може да бъде прилагана до настъпване на прогресия на заболяването.

#### Дозирание при Rh+ОЛЛ при деца

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

#### Дозирание при МДС/МПЗ

Препоръчаната доза Иматиниб Accord е 400 mg/ден при възрастни пациенти с МДС/МПЗ.

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

#### Дозирание при ХЕС/ХЕЛ

Препоръчаната доза Иматиниб Accord е 100 mg/ден при възрастни пациенти с ХЕС/ХЕЛ.

Увеличаване на дозата от 100 mg на 400 mg може да се има предвид при липса на нежелани лекарствени реакции, ако оценката свидетелства за незадоволителен терапевтичен отговор.

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

#### Дозирание приДФСП

При възрастни пациенти с ДФСП препоръчаната доза на Иматиниб е 800 mg/ден.

#### Промяна на дозата при нежелани реакции

##### *Нехематологични нежелани реакции*

Ако при употреба на иматиниб се развие сериозна нехематологична нежелана реакция, лечението трябва да се спре, докато реакцията отзвучи. След това лечението може да се възобнови в зависимост от началната тежест на реакцията.

При повишение на билирубина >3 пъти над горната референтна граница на нормата за лечебното заведение (IULN) или на чернодробните трансамини >5 пъти спрямо IULN иматиниб трябва да се спре докато нивата на билирубина се върнат до <1,5 пъти спрямо IULN, а нивата на трансаминазите до <2,5 пъти спрямо IULN. Лечението с иматиниб след това може да се продължи с намалена дневна доза. При възрастни дозата трябва да се намали 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<sup>2</sup>/ден.

### Хематологични нежелани реакции

Понижаването на дозата или прекъсването на лечението поради тежка неутропения и тромбоцитопения се препоръчват, както е посочено в таблицата по-долу.

Промени в дозата при неутропения и тромбоцитопения:

ХЕС/ХЕЛ (начална доза 100 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Прекратете приема на Иматиниб Accord докато ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l и тромбоцитите ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li><li>2. Възобновете лечението с Иматиниб Accord, започвайки от предишната доза (т.е. тази преди сериозна нежелана лекарствена реакция).</li></ol>
Хронична фаза на ХМЛ, МДС/МПЗ (начална доза 400 mg) ХЕС/ХЕЛ (в доза от 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Прекратете приема на Иматиниб Accord докато ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l и тромбоцитите ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li><li>2. Възобновете лечението с Иматиниб Accord с предишната доза (т.е. преди тежката нежелана реакция).</li><li>3. В случай на повторно понижаване на ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l и/или тромбоцити &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с Иматиниб Accord с намалена доза от 300 mg.</li></ol>
Хронична фаза на ХМЛ в детска възраст (в доза от 340 mg/m <sup>2</sup> )	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Прекратете приема на Иматиниб Accord, ако ANC ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l и тромбоцитите ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li><li>2. Възобновете лечението с Иматиниб Accord с предишната доза (т.е. преди тежката нежелана реакция).</li><li>3. В случай на повторно понижаване на ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l и/или тромбоцити &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с Иматиниб Accord с намалена доза от 260 mg/m<sup>2</sup>.</li></ol>
Фаза на акселерация на ХМЛ и бластна криза и Ph+ОЛЛ (начална доза 600 mg)	<sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия).</li><li>2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на Иматиниб Accord до 400 mg.</li><li>3. Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, понижете допълнително дозата до 300 mg.</li><li>4. Ако цитопенията персистира в продължение на 4 седмици и все още не е свързана с левкемията прекратете приложението на Иматиниб Accord до ANC ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/l и тромбоцитите ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/l и след това възобновете лечението с 300 mg.</li></ol>
Фаза на акселерация на ХМЛ и бластна криза в детска възраст (начална	<sup>a</sup> ANC < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 10 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия).</li><li>2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на Иматиниб</li></ol>

доза 340 mg/m <sup>2</sup> )		<p>Accord до 260 mg/m<sup>2</sup>.</p> <p>3. Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, понижете допълнително дозата до 200 mg/m<sup>2</sup>.</p> <p>4. Ако цитопенията персистира в продължение на 4 седмици и все още не е свързана с левкемията прекратете приложението на Иматиниб Accord до ANC <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> и тромбоцитите <math>\geq 20 \times 10^9/l</math> и след това възобновете лечението с 200 mg/m<sup>2</sup>.</p>
ДФСП (в доза от 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<p>1. Прекратете приема на Иматиниб Accord докато ANC <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> и тромбоцитите <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</p> <p>2. Възобновете лечението с Иматиниб Accord с 600 mg.</p> <p>3. В случай на повторно понижаване на ANC &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l и/или тромбоцити &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с Иматиниб Accord с намалена доза от 400 mg.</p>
<p>ANC = абсолютен брой на неутрофилите  <sup>a</sup>поява след поне 1 месец лечение</p>		

### Специални популации

**Чернодробна недостатъчност:** Иматиниб се метаболизира основно чрез черния дроб. На пациентите с леко, умерено или тежко нарушена чернодробна функция трябва да се дава минималната препоръчвана доза от 400 mg дневно. Дозата може да се намали, ако не се понася (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Класификация на чернодробната дисфункция:

Увреждане на чернодробната функция	Функционални чернодробни изследвания
Леко	Общ билирубин: = 1,5 ULN AST: >ULN (може да е нормален или <ULN, ако общият билирубин е >ULN)
Умерено	Общ билирубин: >1,5-3,0 ULN AST: всяка стойност
Тежко	Общ билирубин: >3,0-10,0 ULN AST: всяка стойност

ULN = горна граница на нормата за лечебното заведение

AST = аспартат-аминотрансфераза

**Бъбречна недостатъчност:** При пациентите с бъбречна дисфункция или при пациенти на диализа трябва да се прилага минималната препоръчвана доза от 400 mg дневно като начална доза. Все пак при тези пациенти се препоръчва предпазливо поведение. 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).

**Хора в старческа възраст:** Фармакокинетиката на иматиниб не е изследвана специално при хора в старческа възраст. Не се наблюдават никакви възрастови различия във фармакокинетиката при възрастни пациенти в условията на клинични проучвания, при които над 20% от пациентите са на възраст над 65 години. Не са необходими никакви специални препоръки за дозата при хора в старческа възраст.

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

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

#### Начин на приложение

Предписаната доза трябва да се прилага перорално с храна и голяма чаша вода, за да се сведе до минимум рискът от стомашно-чревно дразнене. Дози от 400 mg или 600 mg трябва да се прилагат веднъж дневно, докато дневната доза от 800 mg трябва да се прилага като 400 mg два пъти дневно, сутрин и вечер.

При пациенти, които не могат да преглъщат филмираните таблетки, таблетките може да се разтворят в чаша минерална вода или ябълков сок. Необходимият брой таблетки трябва да се постаи в подходящия обем напитка (приблизително 50 ml за таблетка от 100 mg и 200 ml за таблетка от 400 mg) и да се разбърка с лъжица. Суспензията трябва да се прилага веднага след пълното разтваряне на таблетката(ите).

#### **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, противогъбични азоли, някои макролиди (вж. точка 4.5), СУРЗА4 субстрати с тесен терапевтичен прозорец (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, ерготамин, диерготамин, фентанил, афентанил, 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 СУРЗА4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал или растението *Hypericum perforatum*, известно още като жълт кантарион) може значително да понижат експозицията на иматиниб като така е възможно да се повиши риска от терапевтичен неуспех. Затова трябва да се избягва съвместната употреба на мощни индуктори на СУРЗА4 и иматиниб (вж. точка 4.5).

#### Хипотиреоидизъм

Клинични случаи на хипотиреоидизъм са били докладвани при тироидектомирани пациенти със заместителна терапия с левотироксин по време на лечението с иматиниб (вж. точка 4.5). Нивата на тироид-стимулиращия хормон (ТСХ) трябва да се наблюдават редовно при такива пациенти.

#### Хепатотоксичност

Иматиниб се метаболизира основно в черния дроб и само 13% се екскретират през бъбреците. При пациентите с нарушение на чернодробната функция (леко, средно, тежко), внимателно трябва да се проследяват броя на клетките в периферната кръв и чернодробните ензими (вж. точки 4.2, 4.8 и 5.2). Трябва да се отбележи, че пациентите с ГИСТ могат да имат чернодробни метастази, които могат да доведат до чернодробно увреждане.

Наблюдавани са случаи на чернодробно увреждане, включително чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза при употреба на иматиниб. Когато иматиниб се комбинира с високо-дозови химиотерапевтични схеми, е отчетено увеличение на сериозните чернодробни нежелани реакции. Чернодробната функция трябва да се следи внимателно в случаи на комбиниране на иматиниб с химиотерапевтични схеми, за които също е известно, че са свързани с нарушение на чернодробната функция (вж. точки 4.5 и 4.8).

#### Задръжка на течности

Случаи на тежка задръжка на течности (плеврални изливи, оток, белодробен оток, асцит, повърхностен оток) се съобщават при приблизително 1 до 2,5% от пациентите с ново диагностицирана ХМЛ, приемащи иматиниб. Затова силно се препоръчва телесното тегло на пациентите да се проследява редовно. Неочакваното бързо повишаване на телесното тегло трябва да се изяснява внимателно и ако е необходимо да се предприемат съответни поддържащи грижи и терапевтични мерки. При клинични проучвания има повишена честота на тези събития при хора в старческа възраст и тези с предхождаща анамнеза за сърдечно заболяване. Затова при пациенти с нарушена сърдечна функция трябва да се подхожда предпазливо.

#### Пациенти със сърдечно заболяване

Пациентите 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 недостатъчност или бъбречна недостатъчност трябва да бъде изследван и лекуван.

При пациенти с хиперезинофилен синдром (ХЕС) с окултна инфилтрация на ХЕС клетки в миокарда, изолирани случаи на кардиогенен шок/левокамерна дисфункция са били свързани с ХЕС клетъчна дегранулация при започване на лечение с иматиниб. Докладваното състояние е било обратимо при системно приложение на кортикостероиди, циркулаторни поддържащи мерки и временно спиране на иматиниб. Тъй като сърдечно-съдови нежелани реакции се докладват не често при иматиниб, преди започване на лечението трябва да се направи внимателна оценка на съотношението полза/риск на терапията с иматиниб при ХЕС/ХЕЛ популацията.

Миелодиспластичен синдром/миелопролиферативни заболявания с PDGFR генни пренареждания може да са свързани с високи нива на еозинофилите. Поради тази причина е необходимо да се направят оценка от кардиолог, електрокардиограма и определяне на серумния тропонин при пациентите с ХЕС/ХЕЛ, и при пациенти с МДС/МПЗ свързани с високи нива на еозинофилите, когато се прилага иматиниб. Ако някое от горепосочените е извън нормата, при започване на терапията трябва да се има предвид консултация с кардиолог и профилактична употреба на системни кортикостероиди (1-2 mg/kg) в продължение на една или две седмици едновременно с иматиниб.

#### Гастроинтестинален кръвоизлив

В проучване при пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ се съобщават както гастро-интестинални, така и вътретуморни кръвоизливи (вж. точка 4.8). Въз основа на наличните данни не се установяват предразполагащи фактори (напр. размер на тумора, разположение на тумора и коагулационни нарушения), които да определят пациентите с ГИСТ в 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 стандартната практика и процедури за проследяване и поведение при 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 възможността за възникване на тумор-лизис синдром (ТЛС) се препоръчва коригиране на клинично значимата дехидратация и високите нива на пикочна киселина преди започване на лечението с иматиниб (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 Accord, 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 да бъдат консултарани със специалисти в лечението на хепатит В. Носителите на HBV, които имат нужда от лечение с Иматиниб Accord, 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).

#### Лабораторни изследвания

По време на лечението с иматиниб редовно трябва да се извършва определяне на броя на всички кръвни клетки. 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 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 прекъсва или да се понижава дозата според препоръките в точка 4.2.

При пациентите, получаващи иматиниб, редовно трябва да се следи функцията на черния дроб (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 нива на алфа-киселинния 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. точка 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

Има съобщения за случаи на изоставане в растежа при деца и подрастващи, приемащи иматиниб. Дългосрочните ефекти от продължително лечение с иматиниб върху растежа при деца са неизвестни. Поради тази причина при децата на лечение с иматиниб се препоръчва внимателно проследяване на растежа (вж. точка 4.8).

### **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; противогъбични азоли като кетоконазол, итраконазол, позаконазол, вориконазол; някои макролиди като еритромицин, кларитромицин и телитромицин) може да забавят метаболизма и да повишат концентрациите на иматиниб. При

здравя 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 растението *Hypericum perforatum*, известно още като жълт кантарион) могат значително да понижат експозицията на иматиниб като така е възможно да повишат риска за неуспех от терапията. Предварителното прилагане на многократни дози рифампицин 600 mg, последвано от единична доза от 400 mg иматиниб води до понижение на  $C_{\max}$  и AUC<sub>(0-∞)</sub> с поне 54% и 74% от съответните стойности без лечение с рифампицин. Подобни резултати са наблюдавани при пациенти с малигнен глиом, които са лекувани с иматиниб по време на приема на ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти (EIAEDs) като карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин. Плазмената AUC за иматиниб се понижава с 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  $C_{\max}$  и AUC на симвастатин (субстрат на CYP3A4) съответно 2 и 3,5 пъти, което показва инхибиране на CYP3A4 от иматиниб. Затова се препоръчва внимателно поведение, ако иматиниб се прилага със субстрати на CYP3A4 с тесен терапевтичен индекс (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, ерготамин, диерготамин, фентанил, афентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел и хинидин). Иматиниб може да повиши плазмените концентрации на други метаболизирани от CYP3A4 лекарства (напр. триазолови бензодиазепини, блокери на калциевите канали от дихидропиридинов тип, определени инхибитори на HMG-CoA редуктазата, напр. статини и т.н.).

Поради известния 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 400 mg, два пъти дневно има инхибиращ ефект върху CYP2D6-медиацияния метаболизъм на метопролол, с приблизително повишение на  $C_{\max}$  и AUC на метопролол, с 23% (90%ДИ [1,16-1,30]). Няма данни за необходимост от адаптиране на дозировката, когато иматиниб се приема едновременно с CYP2D6 субстрати, но все пак е необходимо повишено внимание при CYP2D6 субстрати с малка терапевтична ширина, като метопролол. При пациенти, лекувани с метопролол, трябва да се има предвид клинично наблюдение.

*In vitro* иматиниб инхибира O-глюкуронирането на парацетамол със стойност на  $K_i$  – 58,5  $\mu\text{mol/l}$ . *In vivo* не е наблюдавано подобно инхибиране при съвместно приложение на иматиниб 400 mg и парацетамол 1000 mg. Приложение на по-високи дози иматиниб и парацетамол не е проучвано.

Следователно трябва да се подхожда предпазливо, ако високи дози иматиниб се прилагат съвместно с парацетамол.

При тироидектомирани пациенти, получаващи 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 механизъмът на наблюдаваното взаимодействие.

При пациентите с Rh+ОЛЛ има клиничен опит с едновременното приложение на иматиниб и химиотерапия (вж. точка 5.1), но лекарствените взаимодействия между иматиниб и химиотерапевтичните схеми не са добре характеризирани. 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.

##### Бременност

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 бременността. Въпреки че проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3), потенциалният риск за плода не е известен. Иматиниб не трябва да се прилага по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Ако той се използва по време на бременност, пациентката трябва да бъде информирана за възможния риск за плода.

##### Кърмене

Налице е ограничена информацията относно разпределението на иматиниб в кърмата. Проучвания при две кърмачки показват, че както иматиниб, така и неговите активни метаболити могат да преминават в човешкото мляко. Установено е, че съотношението кърма:плазма, проучено при една пациентка, е 0,5 за иматиниб и 0,9 за метаболитите му, което предполага по-високо разпределение на метаболитите в кърмата. Като се има предвид общата концентрация на иматиниб и метаболитите му и максималния 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, жени, които приемат иматиниб, не трябва да кърмят.

##### Фертилитет

При не-клинични проучвания, фертилитетът при мъжки и женски плъхове не е засегнат (вж. точка 5.3). Не са провеждани проучвания при пациенти, приемащи Иматиниб Accord във връзка с повлияването на фертилитета и гаметогенезата. Пациентите на лечение с Иматиниб Accord, които се притесняват за своя фертилитет, 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 виждане или сънливост по време на лечението с иматиниб. Затова трябва да се препоръча предпазливост при шофиране или работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

Пациенти в напреднали стадии на злокачествени заболявания могат да имат многобройни припокриващи се медицински състояния, 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 хода на клинични проучвания при ХМЛ преустановяването на приема на лекарството поради нежелани лекарствени реакции се наблюдава при 2,4% от новодиагностицираните пациенти, при 4% от пациенти 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 изследваното лекарство е спряно поради нежелани лекарствени реакции при 4% от пациентите.

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 СТС степен 3/4 гастроинтестинално кървене (3 пациенти), вътретуморно кървене (3 пациенти) или и двете (1 пациент). Местата на гастроинтестиналния тумор може би са източника на гастроинтестиналното кървене (виж точка 4.4). Гастроинтестиналното и туморното кървене могат да бъдат сериозни и понякога фатални. Най-често съобщаваните ( $\geq 10\%$ ) нежелани лекарствени реакции и в двете случая са леко гадене, повръщане, диария, коремна болка, умора, миалгия, мускулни крампи и обрив. Повърхностните отоци са обичайна находка във всички проучвания и са предимно периорбитални или на долните крайници. Тези отоци обаче рядко са тежки и се налага лечението им с диуретици, други поддържащи мерки, или чрез намаляване на дозата на иматиниб.

Когато иматиниб се комбинира с високи дози химиотерапия при пациенти с Rh+ОЛЛ, са наблюдавани 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 Rh+ ОЛЛ. Базата данни за безопасност при деца с Rh+ 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 са опасни 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 проучвания на деца.

#### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

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

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват по ред 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**

<b>Инфекции и инфестации</b>	
<i>Нечести:</i>	Херпес зостер, херпес симплекс, назофарингит, пневмония <sup>1</sup> , синусит, целулит, инфекции на горните дихателни пътища, грип, инфекции на пикочните пътища, гастроентерит, сепсис
<i>Редки:</i>	Гъбични инфекции
<i>С неизвестна</i>	Реактивация на хепатит В*

<i>честота:</i>	
<b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>	
<i>Редки:</i>	Тумор-лизис синдром
<i>С неизвестна честота:</i>	Туморна хеморагия/ туморна некроза*
<b>Нарушения на имунната система</b>	
<i>С неизвестна честота:</i>	Анафилактичен шок*
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
<i>Много чести:</i>	Неутропения, тромбоцитопения, анемия
<i>Чести:</i>	Панцитопения, фебрилна неутропения
<i>Нечести:</i>	Тромбоцитемия, лимфопения, потискане на костния мозък, еозинофилия, лимфаденопатия
<i>Редки:</i>	Хемолитична анемия
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
<i>Чести:</i>	Анорексия
<i>Нечести:</i>	Хипокалиемия, повишен апетит, хипофосфатемия, понижен апетит, дехидратация, подагра, хиперурикемия, хиперкалциемия, хипергликемия, хипонатриемия
<i>Редки:</i>	Хиперкалиемия, хипомагнезиемия
<b>Психични нарушения</b>	
<i>Чести:</i>	Безсъние
<i>Нечести:</i>	Депресия, понижено либидо, тревожност
<i>Редки:</i>	Обърканост
<b>Нарушения на нервната система</b>	
<i>Много чести:</i>	Главоболие <sup>2</sup>
<i>Чести:</i>	Замаяност, парестезия, нарушения във вкуса, хипоестезия
<i>Нечести:</i>	Мигрена, сомнолентност, синкоп, периферна невропатия, нарушения на паметта, ишиас, синдром на уморените крака, тремор, мозъчен кръвоизлив
<i>Редки:</i>	Повишено вътречерепно налягане, гърчове, неврит на n. opticus
<i>С неизвестна честота:</i>	Церебрален оток*
<b>Нарушения на очите</b>	
<i>Чести:</i>	Оток на клепачите, повишено съззене, конюнктивални кръвоизливи, конюнктивит, сухота на очите, замъглено виждане
<i>Нечести:</i>	Очно дразнене, болка в очите, орбитален оток, кръвоизлив на склерата, кръвоизлив на ретината, блефарит, оток на макулата
<i>Редки:</i>	Катаракта, глаукома, оток на папилата
<i>С неизвестна честота:</i>	Витреална хеморагия*
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
<i>Нечести:</i>	Световъртеж, тинитус, загуба на слуха
<b>Сърдечни нарушения</b>	
<i>Нечести:</i>	Сърцебиене, тахикардия, застойна сърдечна недостатъчност <sup>3</sup> , белодробен оток
<i>Редки:</i>	Аритмия, предсърдно мъждене, сърдечен арест, инфаркт на миокарда, ангина пекторис, перикарден излив
<i>С неизвестна честота:</i>	Перикардит*, сърдечна тампонада*
<b>Съдови нарушения<sup>4</sup></b>	
<i>Чести:</i>	Зачервяване, хеморагия
<i>Нечести:</i>	Хипертония, хематом, субдурален хематом, студени крайници, хипотония, синдром на Raynaud

<i>С неизвестна честота:</i>	Тромбоза/емболизъм*
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
<i>Чести:</i>	Диспнея, епистаксис, кашлица
<i>Нечести:</i>	Плеврален излив <sup>5</sup> , фаринголарингеална болка, фарингит
<i>Редки:</i>	Плеврална болка, белодробна фиброза, белодробна хипертония, белодробен кръвоизлив
<i>С неизвестна честота:</i>	Остра дихателна недостатъчност <sup>10</sup> *, интерстициална белодробна болест*
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
<i>Много чести:</i>	Гадене, диария, повръщане, диспепсия, коремна болка <sup>6</sup>
<i>Чести:</i>	Флатуленция, подуване на корема, гастроезофагеален рефлукс, констипация, сухота в устата, гастрит
<i>Нечести:</i>	Стоматит, разязвявания в устната кухина, стомашно-чревен кръвоизлив <sup>7</sup> , оригване, мелена, езофагит, асцит, стомашна язва, хематемеза, хейлит, дисфагия, панкреатит
<i>Редки:</i>	Колит, илеит, възпалителни заболявания на червата
<i>С неизвестна честота:</i>	Илеус/интестинална обструкция*, гастроинтестинална перфорация*, дивертикулит*, стомашна антрална съдова ектазия (GAVE)*
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
<i>Чести:</i>	Повишени чернодробни ензими
<i>Нечести:</i>	Хипербилирубинемия, хепатит, иктер
<i>Редки:</i>	Чернодробна недостатъчност <sup>8</sup> , чернодробна некроза
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
<i>Много чести:</i>	Периорбитален оток, дерматит/екзема/обрив
<i>Чести:</i>	Пруритус, оток на лицето, суха кожа, еритем, алопеция, нощни изпотявания, фоточувствителна реакция
<i>Нечести:</i>	Пустулозен обрив, контузия, повишено изпотяване, уртикария, екхимоза, повишена склонност към насиняване, хипотрихоза, кожна хипопигментация, ексфолиативен дерматит, увреждане на ноктите, фоликулит, петехии, псориазис, пурпура, кожна хиперпигментация, булозни ерупции
<i>Редки:</i>	Остра фебрилна неутрофилна дерматоза (синдром на Sweet), потъмняване на ноктите, ангиоедем, везикулозен обрив, еритема мултиформе, левкоцитокластичен васкулит, синдром на Stevens-Johnson, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)
<i>С неизвестна честота:</i>	Синдром на палмарно-плантарна еритроидестезия*, лихеноидна кератоза*, лихен планус*, токсична епидермална некролиза*, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
<i>Много чести:</i>	Мускулни спазми и крампи, мускулно-скелетна болка включително миалгия, артралгия, болка в костите <sup>9</sup>
<i>Чести:</i>	Оток на ставите
<i>Нечести:</i>	Ставна и мускулна скованост
<i>Редки:</i>	Мускулна слабост, артрит, рабдомиолиза/миопатия
<i>С неизвестна честота:</i>	Аваскуларна некроза/некроза на бедрената кост*, изоставане в растежа при деца*
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
<i>Нечести:</i>	Бъбречна болка, хематурия, остра бъбречна недостатъчност, повишена честота на уриниране
<i>С неизвестна честота:</i>	Хронична бъбречна недостатъчност
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
<i>Нечести:</i>	Гинекомастия, еректилна дисфункция, менорагия, нередовна

	менструация, сексуална дисфункция, болка в гръдното зърно, уголемяване на млечната жлеза, скротален оток
<i>Редки:</i>	Хеморагичен корпус лутеум/хеморагична овариална киста
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
<i>Много често:</i>	Задръжка на течности и оток, умора
<i>Чести:</i>	Слабост, пирексия, аназарка, втрисане, скованост
<i>Нечести:</i>	Болка в гърдите, прималяване
<b>Изследвания</b>	
<i>Много често:</i>	Повишаване на телесното тегло
<i>Чести:</i>	Понижаване на телесното тегло
<i>Нечести:</i>	Повишен креатинин в кръвта, повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта, повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта
<i>Редки:</i>	Повишение на амилазата в кръвта

\* Тези видове реакции са били съобщени предимно по време на постмаркетинговия опит с иматиниб. Включват се 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 неопределен размер, не винаги 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 GIST.
- 2 Главоболието е най-често при пациенти с GIST.
- 3 Въз основа на пациентогодини, 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 GIST, а кръвенето (хематом, хеморагия) е най-често при пациенти с GIST и с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-АР и ХМЛ-ВС).
- 5 Плеврални изливи са съобщавани по-често при пациенти с GIST 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 GIST.
- 8 Съобщени са няколко фатални случая на чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза.
- 9 Мускулно-скелетна болка и свързани с нея нежелани събития са наблюдавани по-често при пациенти с ХМЛ, отколкото при пациенти с GIST.
- 10 Фатални случаи са съобщавани при пациенти с напреднало заболяване, сериозни инфекции, тежка неутропения и други сериозни придружаващи заболявания.

#### 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  $\geq 750$  (фаза I проучване). Появата на цитопениите обаче е също така в ясна зависимост от стадия на заболяването. Честота на неутропении степен 3 или 4 (АБН  $<1,0 \times 10^9/l$ ) и тромбоцитопенията (тромбоцитен брой  $<50 \times 10^9/l$ ) 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 (АБН  $<0,5 \times 10^9/l$ ) и тромбоцитопения (тромбоцитен брой  $<10 \times 10^9/l$ ) се наблюдават съответно при 3,6% и  $< 1\%$  от пациентите. Медианата на продължителността на епизодите на неутропения и тромбоцитопения обикновено варира съответно от 2 до 3 седмици, и от 3 до 4 седмици. Поведението при тези реакции обикновено

включва или 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 степен 3 или 4, 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, степен 3 и 4, анемия се съобщава съответно при 5,4% и 0,7% от пациентите, и може би е свързана с гастроинтестиналното или вътре туморното кървене при някои от тези пациенти. 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 развива степен 4 тромбоцитопения. Понижението на общия левкоцитен и неутрофилен брой се проявява главно през първите шест седмици на лечението, със стойности, задържащи се относително стабилни след това.

#### *Биохимия*

Значителното повишение на трансaminaзите (<5%) или билирубина (<1%) се наблюдава при пациенти с ХМЛ и обикновено се овладява с намаляване на дозата или с прекъсване на лечението (медианата на продължителността 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) са наблюдавани повишаване на честотата на степен 3 или 4 повишение на ALT (аланин аминотрансфераза) при 6,8%, а на степен 3 или 4 повишение на AST (аспартат аминотрансфераза) при 4,8%. 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 един пациент с прием на висока доза на парацетамол.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Реактивация на хепатит В

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).

##### 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 национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## **4.9 Предозиране**

Опитът с дози, по-високи от препоръчаната терапевтична доза, е ограничен. Изолирани случаи на предозиране с иматиниб са били докладвани спонтанно и в литературата. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде наблюдаван и да му се прилага съответното симптоматично лечение. Обикновено съобщените крайни резултати при тези случаи са “повлиял се” или “възстановен”. Събитията, които са били съобщавани при различните дозови интервали, са както следва:

#### Възрастна популация

1200 до 1600 mg (продължителността варира между 1 до 10 дни): гадене, повръщане, диария, обрив, еритем, едем, подуване, умора, мускулни спазми, тромбоцитопения, панцитопения, коремна болка, главоболие, понижен апетит.

1800 до 3200 mg (като 3200 mg на ден са прилагани в продължение на 6 дни): слабост, миалгия, повишаване на креатин фосфокиназата, повишаване на билирубина, стомашно-чревна болка.



6400 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 трансминазите.

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 бели кръвни клетки и диария.

В случай на 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 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 на фактора на стволовите клетки (SCF), кодиран от c-Kit прото-онкогена, 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, медирано от активирането на тези рецепторни кинази.

#### Фармакодинамични ефекти

Иматиниб е протеин-тирозинкиназен 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 Филадельфийска 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 за рецепторните тирозин кинази за тромбоцитния растежен фактор (PDGF), PDGF-R и така инхибира медираните от PDGF клетъчни реакции. В патогенезата на МДС/МПЗ, ХЕС/ХЕЛ и ДФСП са включени структурното активиране на PDGF рецептора или Abl протеин тирозин киназите в резултат на дифузия до различни свързващи протеини или съществена продукция на PDGF. Иматиниб инхибира клетъчната пролиферация и сигнализиране водени 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 от прогресия. Освен при ново диагностицирана ХМЛ в хронична фаза, няма контролирани проучвания, които да показват клинична полза, изразена като подобрене в свързаните с болестта симптоми или удължена преживяемост.

Проведени са три големи международни, отворени, неконтролирани проучвания във фаза II при пациенти с напреднала, положителна за Филадельфийска 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, отворено, многоцентрово, международно рандомизирано проучване във фаза III при новодиагностицирани пациенти с Ph+ ХМЛ. Освен това при деца са проведени две проучвания във фаза I и едно проучване фаза II.

При всички клинични проучвания 38-40% от пациентите са били  $\geq 60$  години и 10-12% от тях са били  $\geq 70$  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 MIU/m<sup>2</sup>/дневно подкожно, в комбинация с Ara-C 20mg/m<sup>2</sup>/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  $\geq 60$  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  $\pm$  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 акселерация 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 акселерация 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
<b>Хематологичен отговор</b>		
Честота на ПХО (CHR) n (%) [95% CI]	534 (96,6%) [94,7%, 97,9%]	313 (56,6%)* [52,4%, 60,8%]
<b>Цитогенетичен отговор</b>		
Голям отговор n (%) [95% CI]	490 (88,6%)* [85,7%, 91,1%]	129 (23,3%)* [19,9%, 27,1]
Пълен ЦО (CyR) n (%)	456 (82,5%)*	64 (11,6%)*
Частичен ЦО (CyR) n (%)	34 (6,1%)	65 (11,8%)
<b>Молекулярен отговор**</b>		
Голям отговор на 12-ия месец (%)	153/305=50,2%	

\*  $p < 0,001$ , 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 7 седмици):**

Брой левкоцити (БЛ)  $< 10 \times 10^9/l$ , тромбоцити  $< 450 \times 10^9/l$ , миелоцити + метамиелоцити  $< 5\%$  в кръвта, без бласти и промиелоцити в кръвта, базофили  $< 20\%$ , липса на екстрamedуларно 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 пълен и частичен отговор.

**Критерии за голям молекулярен отговор:** понижение в периферната кръв с  $\geq 3$  логаритмични единици на количеството Bcr-Abl транскрипти (измерено чрез количествено 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 МСyR, 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). Тази 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 МСyR 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  $\geq 25 \times 10^6$  IU/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.

*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 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.

Първичната крайна точка за ефикасността е честотата на хематологичен отговор, докладван 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 31% от пациентите постигат хематологичен отговор. (36% от предварително нелекуваните пациенти и 22% от предварително лекуваните пациенти). Честотата на отговор е също по-висока при пациентите, лекувани с 600 mg (33%), в сравнение с тези, които са лекувани с 400 mg (16%,  $p=0,0220$ ). Текущата оценка за средната 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 проучванията на ХМЛ при възрастни**

	Проучване 0110 37-месечни данни Хронична фаза Неуспех с интерферон (n=532)	Проучване 0109 40,5-месечни данни Фаза на акцелерация (n=235)	(n=260) Проучване 0102 38-месечни данни Миелобластна криза (n=260)
% на пациентите (CI <sub>95%</sub> )			
Хематологичен отговор <sup>1</sup>	95% (92,3–96,3)	71% (65,3–77,2)	31% (25,2–36,8)
Пълен хематологичен Отговор - ПХО(CHR)	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 <sup>2</sup>	65% (61,2–69,5)	28% (22,0–33,9)	15% (11,2–20,4)
Пълен (Потвърден <sup>3</sup> ) [95% CI]	53% (43%) [38,6–47,2]	20% (16%) [11,3–21,0]	7% (2%) [0,6–4,4]
Частичен	12%	7%	8%
<p><b><sup>1</sup>Критерии за хематологичен отговор ( всички отговори трябва се потвърдят след ≥4 седмици):</b></p> <p>ПХО (CHR): Проучване 0110 [брой на левкоцити &lt;10 x 10<sup>9</sup>/l, тромбоцити &lt;450 x 10<sup>9</sup>/l, миелоцити + метамиелоцити &lt;5% в кръвта, без бласти и промиелоцити в кръвта, базофили &lt;20%, без екстрамедуларно засягане] и в проучванията 0102 и 0109 [ANC ≥1,5 x 10<sup>9</sup>/l, тромбоцити ≥100 x 10<sup>9</sup>/l, без бласти в кръвта, бласти в КМ &lt;5% и без екстрамедуларно засягане]</p> <p>БДЛ (NEL): Същите критерии както за CHR, но ANC ≥1,0 x 10<sup>9</sup>/l, тромбоцити ≥20 x 10<sup>9</sup>/l (само за 0102 и 0109)</p> <p>ВХФ (RTC): &lt;15% бласти в КМ и ПК, &lt;30% бласти + промиелоцити в КМ и ПК, &lt;20% базофили в ПК, без друго екстрамедуларно засягане, освен слезка и черен дроб (само за 0102 и 0109).</p> <p>КМ = костен мозък, ПК = периферна кръв</p> <p><b><sup>2</sup>Критерии за цитогенетичен отговор:</b></p> <p>Големият отговор включва едновременно пълния (0% Ph+ метафазни пластинки) и частичния (1-35%) отговор</p> <p><sup>3</sup>Пълен цитогенетичен отговор, потвърден от второ цитогенетично изследване на костен мозък, извършено най-малко един месец след първоначалното изследване на костния мозък.</p>			

*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 са включени във фаза I проучване с ескалация на дозата. Това е група пациенти, които са претърпели интензивна предхождаща терапия, като 46% от тях са били подложени преди това на костно-мозъчна трансплантация (КМТ), а 73% са били на полихимиотерапия. Пациентите са лекувани с дози на иматиниб от 260 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=5), 340 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=9), 440 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=7) и 570 mg/m<sup>2</sup>/ден (n=5). От 9 пациента 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 от 77%.

Общо 51 пациента в детска възраст с новодиагностицирана и нелекувана ХМЛ в хронична фаза, са включени в отворено, мултицентрово, с едно терапевтично рамо проучване във фаза II. Пациентите са лекувани с иматиниб 340 mg/m<sup>2</sup>/ден без прекъсване при липса на дозалимитирана токсичност. Лечението с иматиниб предизвиква бърз отговор при ново диагностицирани 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, основано на изчислението на Kaplan-Meier, от 5,6 месеца.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с иматиниб във всички подгрупи на педиатричната популация при положителна за Филадельфийска хромозома хронична миелоидна левкемия (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

#### Клинични проучвания при Ph+ОЛЛ

*Новодиагностицирани случаи на Ph+ОЛЛ:* При контролирано проучване (ADE10) на иматиниб спрямо химиотерапевтична индукция при 55 новодиагностицирани пациенти на възраст над 55 години, иматиниб, използван като самостоятелно средство, предизвиква значимо по-висока честота на пълен цитогенетичен отговор в сравнение с химиотерапията (96,3% спр. 50%; p=0,0001). Прилагането на спасителна терапия с иматиниб при пациенти, които не са отговорили или които отговарят лошо на химиотерапията, води до постигане на пълен хематологичен отговор при 9 от 11 пациента (81,8%). Този клиничен отговор се дължи на по-високата редукция на bcr-abl транскриптите при лекуваните с иматиниб пациенти в сравнение с тези, лекувани с химиотерапия, след 2 седмици лечение (p=0,02). Всички пациенти получават иматиниб и консолидационна химиотерапия (вж. Таблица 3) след индукцията като нивата на bcr-abl транскриптите са идентични в двете рамена след 8 седмици. 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 оставащи в 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).

Резултатите, наблюдавани в група 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) и общата преживяемост (ОП) трайно надвишават 1 година и са по-добри от хистологичния контрол (ПБЗ p<0,001; ОП p<0,0001) в две проучвания (AJP01 и AUS01).

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

<b>Проучване ADE10</b>	
Префаза	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 3, 4, 5; MTX 12 mg интратекално, ден 1
Индукция на ремисията	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 6-7, 13-16; VCR 1 mg i.v., дни 7, 14; IDA 8 mg/m <sup>2</sup> i.v. (0,5 часа), дни 7, 8, 14, 15; CP 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час) ден 1; Ara-C 60 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 22-25, 29-32
Консолидационна терапия I, III, V	MTX 500 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), дни 1, 15; 6-MP 25 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-20
Консолидационна терапия II, IV	Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 1-5; VM26 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 1-5
<b>Проучване AAU02</b>	
Индукционна терапия ( <i>de novo</i> Ph+ ОЛЛ)	Даунорубицин 30 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 1-3, 15-16; VCR 2 mg обща доза i.v., дни 1, 8, 15, 22; CP 750 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 1, 8; Преднизон 60 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-7, 15-21; IDA 9 mg/m <sup>2</sup> 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 ( <i>de novo</i> Ph+ ОЛЛ)	Ara-C 1,000 mg/m <sup>2</sup> /12 часа i.v. (3 часа), дни 1-4; Митоксантрон 10mg/m <sup>2</sup> i.v. дни 3-5; MTX 15 mg интратекално, ден 1; Метилпреднизолон 40 mg интратекално, day 1
<b>Study ADE04</b>	
Префаза	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; CP 200 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 3-5; MTX 15mg интратекално ден 1
Индукционна терапия I	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; VCR 2 mg i.v., дни 6, 13, 20; Даунорубицин 45 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 6-7, 13-14
Индукционна терапия II	CP 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 26, 46; Ara-C 75 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 28-31, 35-38, 42-45; 6-MP 60 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 26-46
Консолидационна терапия	DEX 10 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5; Виндезин 3 mg/m <sup>2</sup> i.v., ден 1; MTX 1,5 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 1; Етопозид 250 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час) дни 4-5; Ara-C 2x 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 часа, q 12 часа), ден 5
<b>Проучване AJP01</b>	
Индукционна терапия	CP 1,2 g/m <sup>2</sup> i.v. (3 часа), ден 1; Даунорубицин 60 mg/m <sup>2</sup> i.v. (1 час), дни 1-3; Винкристин 1,3 mg/m <sup>2</sup> i.v., дни 1, 8, 15, 21; Преднизолон 60 mg/m <sup>2</sup> /ден перорално
Консолидационна терапия	Алтерниращ химиотерапевтичен курс: високо-дозова химиотерапия с MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 1, и Ara-C 2 g/m <sup>2</sup> i.v. (q 12 часа),

	дни 2-3, за 4 цикъла
Поддържане	VCR 1,3 g/m <sup>2</sup> i.v., ден 1; Преднизолон 60 mg/m <sup>2</sup> перорално, дни 1-5
<b>Проучване AUS01</b>	
Индукционно-консолидационна терапия	Хипер-CVAD режим: CP 300 mg/m <sup>2</sup> i.v. (3 часа, q 12 часа), дни 1-3; Винкристин 2 mg i.v., дни 4, 11; Доксорубицин 50 mg/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 4; DEX 40 mg/ден в дни 1-4 и 11-14, алтернирана с MTX 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (24 часа), ден 1, Ara-C 1 g/m <sup>2</sup> i.v. (2 часа, q 12 часа), дни 2-3 (общо 8 курса)
Поддържане	VCR 2 mg i.v. месечно за 13 месеца; Преднизолон 200 mg перорално, 5 дена 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; i.v.: 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 Иматииниб (340 mg/m<sup>2</sup>/ден) в комбинация с интензивна химиотерапия, след индукционна терапия. Иматииниб е прилаган интермитентно в кохорти 1-5, с увеличаваша се продължителност и по-ранно започване на Иматииниб 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 Иматииниб през първия химиотерапевтичен курс). Продължителната ежедневна експозиция на Иматииниб 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 Иматииниб (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 иматииниб в проучване I2301**

Консолидационен блок 1 (3 седмици)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1-5 Ифосфамид (1,8 g/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /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): CAMO ден 1 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 8, 15
Консолидационен блок 2 (3 седмици)	Метотрексат (5 g/m <sup>2</sup> в продължение на 24 часа, IV): ден 1 Левковорин (75 mg/m <sup>2</sup> на 36-ти час, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> IV или PO на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2 и 3 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): ден 1 ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> /доза на 12 ч x 4, IV): дни 2 и 3 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 4-13 или докато ANC >1500 след надир
Реиндукционен блок 1 (3 седмици)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /ден болус, IV): дни 1 и 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /доза на 12 ч x 4 дози, IV): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m <sup>2</sup> , IM): ден 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 5-14 или докато ANC >1500 след надир Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15



	DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-7 и 15-21
Интензифициращ блок 1 (9 седмици)	Метотрексат (5 g/m <sup>2</sup> в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15 Левковорин (75 mg/m <sup>2</sup> на 36-ти час, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 27-36 или докато ANC >1500 след надир ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , на 12 ч, IV): дни 43, 44 L-ASP (6000 IUnits/m <sup>2</sup> , IM): ден 44
Реиндукционен блок 2 (3 седмици)	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m <sup>2</sup> /ден болус, IV): ден 1 и 2 CPM (250 mg/m <sup>2</sup> /доза на 12 ч x 4 дози, iv): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m <sup>2</sup> , IM): ден 4 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 5-14 или докато ANC >1500 след надир Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-7 и 15-21
Интезифициращ блок 2 (9 седмици)	Метотрексат (5 g/m <sup>2</sup> в продължение на 24 часа, IV): дни 1 и 15 Левковорин (75 mg/m <sup>2</sup> на 36-ти час, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 22-26 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 22-26 MESNA (150 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 22-26 G-CSF (5 µg/kg, SC): дни 27-36 или докато ANC >1500 след надир ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> , на 12 ч, IV): дни 43, 44 L-ASP (6000 IUnits/m <sup>2</sup> , IM): ден 44
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 1-4	MTX (5 g/m <sup>2</sup> в продължение на 24 часа, IV): ден 1 Левковорин (75 mg/m <sup>2</sup> на 36-ти час, IV; 15 mg/m <sup>2</sup> 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/m <sup>2</sup> , IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 8-28 Метотрексате (20 mg/m <sup>2</sup> /седмица, PO): дни 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> , IV): дни 29-33 CPM (300 mg/m <sup>2</sup> , 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/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /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/m <sup>2</sup> /седмица, PO): дни 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 6-12	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, IV): дни 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m <sup>2</sup> /ден, PO): дни 1-56 Метотрексат (20 mg/m <sup>2</sup> /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 = даунорубин, 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:* Употребата на иматиниб като самостоятелно средство при пациенти с рецидив/рефрактерна Ph+ ОЛЛ води, при 53 от 411 оценявани за отговор пациенти, до честота на хематологичен отговор от 30% (9% пълн) 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 и средната обща преживяемост при 401 оценявани пациента варира от 4,9 до 9 месеца. Данните са подобни при провеждане на повторен анализ за включване само на пациентите на възраст над 55 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 отворено, мултицентрово, фаза II клинично проучване (проучване B2225) е било проведено за изпитване на иматиниб при различни популации пациенти страдащи от живото-застрашаващи заболявания, свързани с Abl, Kit или PDGFR протеин тирозин кинази. Проучването е включвало 7 пациента с МДС/МПЗ които са били лекувани с иматиниб 400 mg дневно. При трима пациента е наблюдаван пълн хематологичен отговор (CHR) и при един пациент – частичен хематологичен отговор (PHR). Към момента на началния анализ, трима от четиримата пациента с PDGFR генни пренареждания са развили 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- β 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%).

Освен това, други 24 пациента с МДС/МПЗ са били докладвани в 13 публикации. 21 пациента са били лекувани с иматиниб 400 mg дневно, докато другите 3 пациента са получавали пониски дози. При 11 пациента са открити PDGFR генни пренареждания, 9 от тях са достигнали CHR и 1 PHR. Възрастта на тези пациенти варира от 2 до 79 години. В скорошна публикация осъвременени данни за 6 от тези 11 пациента разкриват, че всички тези пациенти са в цитогенетична ремисия (варираща между 32-38 месеца). Същата публикация докладва данни от дългосрочно проследяване на 12 МДС/МПЗ пациента с PDGFR генни пренареждания (5 пациента от проучване B2225). Тези пациенти са приемали иматиниб средно за 47 месеца (от 24 дни – 60 месеца). При 6 от тези пациенти проследяването към момента надвишава 4 години.

Единадесет пациента са достигнали бърз CHR; при десет се наблюдава пълно отзвучаване на цитогенетичните аномалии и намаляване или изчезване на измерените с RT-PCR фузионни последователности. Хематологичния и цитогенетичен отговор са били поддържани средно за 49 месеца (варира от 19-60) и 47 месеца (варира от 16-59), съответно. Общата преживяемост е 65 месеца от диагностицирането (варира от 25-234). Прилагането на иматиниб без генетична 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 дози в интервала от 92,5 до 340 mg/m<sup>2</sup> дневно. При всички пациенти е постигнат пълен хематологичен, цитогенетичен и/или клиничен отговор.

#### Клинични проучвания при ХЕС/ХЕЛ

Отворено, мултицентрово, фаза II клинично проучване (проучване B2225) е било 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 пациента с ХЕС/ХЕЛ са били лекувани с от 100 mg до 1 000 mg иматиниб дневно. Други 162 пациента 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 пациента. При 61 от тези 117 пациента е идентифицирана FIP1L1-PDGFR $\alpha$  фузионна киназа. Освен това, четири HES пациента са диагностицирани като FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -позитивни в 3 други публикувани доклада. Всички 65 FIP1L1-PDGFR $\alpha$  фузионна киназа-позитивни пациенти са постигнали CHR поддържан 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 пациента също са постигнали пълна молекулярна ремисия при средно проследяване от 28 месеца (варира от 13-67 месеца). Възрастта на тези пациенти варира от 25 до 72 години. В допълнение, подобрение в симптоматиката и другите органични нарушения са били докладвани от изследователите на тези клинични случаи. Подобрения се докладват в сърдечносъдовата, нервната, кожа/подкожни тъкани, дихателна/торакална/медиастинална, скелетно-мускулна/соединителнотъкнна/съдова и стомашно-чревна органични 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 варира от 2 до 16 години, а иматиниб е прилаган в доза от 300 mg/m<sup>2</sup> дневно или в дози в интервала от 200 до 400 mg дневно. При всички пациенти е постигнат пълен хематологичен, цитогенетичен и/или молекулярен отговор.

#### Клинични проучвания при ДФСП

Проведено е едно фаза II, отворено, многоцентрово клинично проучване (проучване B2225) включващо 12 пациента с ДФСП, лекувани с иматиниб 800 mg дневно. Възрастта на пациентите с ДФСП варира от 23 до 75 години; ДФСП е метастатична, локално рекурентна след първоначална резекционна хирургия и не се счита за поддаваща се на по-нататъшна резекционна хирургия по време на включване в проучването. 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 се освободили от заболяването чрез хирургия. Средната продължителност на лечението в проучването B2225 е 6,2 месеца, с максимална продължителност от 24,3 месеца. В 5 публикувани доклада за случаи са съобщени 6 допълнителни пациенти с ДФСП, лекувани с иматиниб, като тяхната възраст варира 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. Педиатричният пациент получава 400 mg/m<sup>2</sup>/дневно, впоследствие увеличени до 520 mg/m<sup>2</sup>/дневно. 5 пациент и отговарят, 3 пълно 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 нейния генен продукт се наблюдава 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, а иматиниб е прилаган в доза от 50 mg дневно или в дози в интервала от 400 до 520 mg/m<sup>2</sup> 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 вариращи от 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 за иматиниб е 98%. След перорално приложение има голяма вариабилност между пациентите в плазмените нива на AUC на иматиниб. При приемането му с храна с високо съдържание на мазнини, степента на абсорбция на иматиниб намалява минимално (11% понижение на C<sub>max</sub> и удължаване на T<sub>max</sub> 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 белтъци е около 95% предимно с албумина и с алфа-киселия гликопротеин и малка степен с липопротеини.

### Биотрансформация

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

Заедно N-деметираният метаболит и иматиниб представляват около 65% от радиоактивността в кръвообръщението (AUC<sub>(0-48h)</sub>). Останалата част от радиоактивността се дължи на многобройни второстепенни метаболити.

*In vitro* резултатите показват, че CYP3A4 е основният човешки P450 изоензим, катализиращ биотрансформация на иматиниб. От набора възможни лекарства за съвместно приложение (ацетаминофен, ацикловир, алопуририл, амфотерицин, цитарабин, еритромицин, флуконазол, хидроксиурея, норфлоксацин, пеницилин В) единствено еритромицин (IC<sub>50</sub> 50 μM) и флуконазол (IC<sub>50</sub> 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<sub>i</sub> в човешките чернодробни микросоми 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 метаболитите от CYP2D6 и/или CYP3A4/5 метаболизъм на съвместно приеманото лекарство. Иматиниб не повлиява биотрансформацията на 5-флуороурацил, но инхибира метаболизма на паклитаксел в резултат на конкурентното инхибиране на CYP2C8 (K<sub>i</sub>=34,7 μM). Тази стойност на K<sub>i</sub> е далеч по-висока от очакваните плазмени нива на иматиниб при пациенти, така че не се очаква никакво взаимодействие при съвместното му приложение с 5-флуороурацил или паклитаксел.

### Елиминиране

Въз основава на данните за отделяне на съединението(а) след перорален прием на доза белязан с  $^{14}\text{C}$  иматиниб, приблизително 81% от дозата в рамките на 7 дни се отделя във фецеса (68% от дозата) и урината (13% от дозата). Неметаболизиращият иматиниб съставлява около 25% от дозата (5% в урината, 20% във фецеса), останалата част се метаболизира.

#### Плазмена фармакокинетика

Проследяването след перорално приложение при здрави доброволци показва, че  $t_{1/2}$  е приблизително 18h и това предполага, че приемането му веднъж дневно е правилно. Повишаването в средния AUC с увеличаване на дозата е линейно и пропорционално в интервала 25-1 000 mg след перорално приложение. Няма никаква промяна в кинетиката на иматиниб при многократно приложение, като кумулирането му е 1,5-2,5 по-стабилно при прием веднъж дневно.

#### Популационна фармакокинетика

Данните от популационния фармакокинетичен анализ при пациенти с ХМЛ показват, че възрастта оказва малък 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 доведе до коригиране на дозата в зависимост от телесното тегло.

#### Фармакокинетика при деца

Както и при възрастни пациенти, така и при деца иматиниб се абсорбира бързо след перорален прием при проучвания от фаза I и фаза II. Дозите при деца от 260 и 340 mg/m<sup>2</sup>/ден водят до същата експозиция като съответно дозите от 400 mg и 600 mg при възрастни пациенти. Сравняването на AUC<sub>(0-24)</sub> на 8-ия и 1-ия ден при дози от 340 mg/m<sup>2</sup>/ден показва 1,7 пъти по-високо натрупване на лекарството след повторно еднократно дневно приложение.

Въз основа на сборен популационен фармакокинетичен анализ при педиатрични пациенти с хематологични заболявания (ХМЛ, Ph+ОЛЛ или други хематологични заболявания лекувани с 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<sup>2</sup> веднъж дневно (без да се превишават 400 mg веднъж дневно) или 340 mg/m<sup>2</sup> 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.

#### Нарушена органна функция

Иматиниб и неговите метаболити не се отделят в значителна степен през бъбреците. Пациентите с леко до умерено нарушение на бъбречната функция показват по-висока плазмена експозиция от колкото при пациентите с нормална бъбречна функция. Повишението е приблизително 1,5- до 2-пъти, съответстващо на 1,5-кратно увеличение на плазмения AGR, към който иматиниб се свързва в голяма степен. Клирънсът на свободния иматиниб е вероятно подобен при пациентите с бъбречно нарушение и тези с нормална бъбречна функция, тъй като бъбречната екскреция представлява само малък път на елиминиране на иматиниб (вж. точка 4.2 и 4.4).

Въпреки че резултатите от фармакокинетичния анализ показват съществуването на значимо индивидуално вариране, средната експозиция на иматиниб не се повишава при пациенти с различни по степен нарушения на чернодробната функция 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 кучетата, плъхове, 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 кучета и плъхове.

Черният дроб е прицелния орган при плъхове и кучета. При двата вида се наблюдават леки до умерени повишения на нивата на трансминазите и леко понижаване на холестерола, триглицеридите, общия белтък и албумина. В черен дроб на плъхове не се откриват никакви хистопатологични промени. Тежка чернодробна токсичност се наблюдава след двуседмично третиране на кучета, с повишаване на чернодробните ензими, некроза на хепатоцитите, 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 каналчета и тубулна нефроза. При някои от тези животни се наблюдава повишаване на серумните урея и креатинин. При 13 седмично проучване на плъхове се наблюдава хиперплазия на преходния епител в бъбречната папила и на пикочния мехур при доза  $\geq 6$  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 при маймуни, е установено ниво на липса на нежелани реакции при най-ниската доза от 15 mg/kg, което е приблизително една трета от максималната доза при хора от 800 mg според 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 кластотоксичност (хромозомни аберации) при иматиниб се наблюдават *in vitro* върху клетъчна култура от бозайници (яйчник от Китайски хамстер) в присъствието на метаболитна активация. Още два междинни продукта от производствения процес, които се намират и в крайния лекарствен продукт, дават 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, отнесена към повърхността на тялото. Това не се наблюдава при доза  $\leq 20$  mg/kg. Редукция на сперматогенезата в лека до умерена степен се наблюдава и при кучета при перорална доза от  $\geq 30$  mg/kg. При женски плъхове, които са третирани с лекарството 14 дни преди чифтосването до 6. гестационен ден, не се наблюдава ефект върху куполативната способност или върху броя на бременните женски. При доза от 60 mg/kg женските плъхове имат значителна постимплатационна фетална загуба и намаление на броя на живите плодове. Това не се наблюдава при дози  $\leq 20$  mg/kg.

В проучване влиянието на пероралния прием върху пре- и постнаталното развитие при плъхове се описват вагинални кръвотечения в групата с доза от 45 mg/kg/ден или на 14. или на 15. гестационен ден. При същата доза, броят на мъртвородените плъхчета, както и на починалите между 0. и 4. ден след раждането е повишен. При поколение F<sub>1</sub>, при същото дозово ниво, средното телесно тегло е понижено от раждането до смъртта на животните и броят на новородените, достигащи критерий за отделяне е леко понижен. Фертилната способност на

поколение F<sub>1</sub> не е засегната, но се забелязва, че е повишен броят на резорбции и е намален броят на жизнеспособните плодове при 45 mg/kg/ден. Нивото на липса на нежелани реакции за майките и за поколение F<sub>1</sub> е 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  $\geq$  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  $\leq$  30 mg/kg.

В проучване за токсичност за развитието при млади 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 млади плъхове, ефекти по отношение на растежа, забавено вагинално отваряне и разделяне на препуциума са наблюдавани при приблизително 0,3 до 2 пъти над средната педиатрична експозиция при най-високата препоръчителна доза от 340 mg/m<sup>2</sup>. Освен това е наблюдавана смъртност при млади животни (в периода на отбиване) при приблизително 2 пъти над средната педиатрична експозиция при най-високата препоръчителна доза от 340 mg/m<sup>2</sup>.

При 2-годишното проучване за карцерогеност 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  $\geq$ 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, парашитовидните жлези, надбъбречните жлези и нежлезистата част на стомаха.

Папилом/карцином на препуциумната/клиторната жлеза се наблюдава при дози над 30 и 60 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 (въз основа на AUC) при 340 mg/m<sup>2</sup>. Нивото без наблюдаван ефект (НБНЕ) е 15 mg/kg/ден. Бъбречен аденом/карцином, папилом на пикочния мехур и уретрата, аденокарциноми на тънкото черво, аденоми на парашитовидните 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<sup>2</sup>/ден. Нивото без наблюдаван ефект (НБНЕ) е 30 mg/kg/ден.

Все още не са изяснени механизъмът и значението при хора на тези находки при проучвания на карцерогеността при плъхове.

Ненеопластични лезии, неустановени при по-ранните предклинични проучвания са сърдечносъдовата система, панкреаса, ендокрините органи и зъбите. Най-важните промени включват 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**

Ядро на таблетката  
Хипромелоза 6 cps (E464)  
Микрокристална целулоза Ph 102  
Кросповидон  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Магнезиев стеарат

Обвивка на таблетката  
Хипромелоза 6 cps (E464)  
Талк (E553b)  
Полиетилен гликол  
Железен оксид, жълт (E172)  
Железен оксид, червен (E172)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

PVC/PVdC/Al блистери  
24 месеца.

Al/Al блистери  
2 години.

## **6.4 Специални условия на съхранение**

PVC/PVdC/Al блистери  
Да не се съхранява над 30°C.

Al/Al блистери  
Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

PVC/PVdC/Al или Al/Al блистери.

Опаковки, съдържащи 10, 30 или 90 филмирани таблетки

Освен това, Иматиниб Accord 400 mg таблетки се предлагат в PVC/PVdC/алуминиев перфориран еднодозов блистер в опаковки от 30x1, 60x1 или 90x1 филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Няма специални изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow



Middlesex, HA1 4HF  
Обединено кралство

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/13/845/009-011

EU/1/13/845/012-014

EU/1/13/845/020-022

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

01-07-2013

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Accord Healthcare Limited  
Sage House  
319 Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
ОБЕДИНЕНО КРАЛСТВО

Pharmacare Premium Ltd  
HHF 003, Hal Far Industrial Estet,  
Birzebbugia, BGG 3000, Малта

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯТА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Към момента на издаване на разрешението за употреба не се изисква подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт. Притежателят на разрешението за употреба, обаче, трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт, ако продуктът е включен в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Неприложимо

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Иматиниб Accord 100 mg филмирани таблетки  
Иматиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 100 mg иматиниб (под формата на мезилат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

20 филмирани таблетки  
60 филмирани таблетки  
120 филмирани таблетки  
180 филмирани таблетки  
30x1 филмирани таблетки  
60x1 филмирани таблетки  
90x1 филмирани таблетки  
120x1 филмирани таблетки  
180x1 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение. Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Да се използва само, както е указано от лекаря.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

За PVC/PVdC/Al блистери  
Да не се съхранява над 30°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
Обединено кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Иматиниб Accord 100 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**Блистер**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Иматиниб Accord 100 mg филмирани таблетки  
Иматиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА БЛИСТЕР**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Иматиниб Accord 400 mg филмирани таблетки  
Иматиниб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка филмирана таблетка съдържа 400 mg иматиниб (под формата на мезилат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

10 филмирани таблетки  
30 филмирани таблетки  
90 филмирани таблетки  
30x1 филмирани таблетки  
60x1 филмирани таблетки  
90x1 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение. Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Да се използва само, както е указано от лекаря.

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

За PVC/PVdC/Al блистери  
Да не се съхранява над 30°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow  
Middlesex, HA1 4HF  
Обединено кралство

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Иматиниб Accord 400 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**

**Блистер**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Иматиниб Accord 400 mg филмирани таблетки  
Иматиниб

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Accord

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Иматиниб Accord 100 mg филмирани таблетки Иматиниб Accord 400 mg филмирани таблетки Иматиниб (Imatinib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Иматиниб Accord и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Иматиниб Accord
3. Как да приемате Иматиниб Accord
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Иматиниб Accord
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Иматиниб Accord и за какво се използва

Иматиниб Accord е лекарство, което съдържа активно вещество, наречено иматиниб. Това лекарство действа като потиска растежа на абнормните клетки при изброените по-долу заболявания, включващи няколко вида рак.

#### Иматиниб Accord се използва за лечение на деца и възрастни при:

- **Хронична миелоидна левкемия (ХМЛ).** Левкемията представлява рак на белите кръвни клетки. Тези клетки помагат на организма в борбата му с инфекциите. Хронична миелоидна левкемия е вид левкемия, при която определени, различни от нормалните, бели кръвни клетки (наречени миелоидни клетки), започват да се размножават неконтролируемо.
- **Положителна за Филадельфийска хромозома остра лимфобластна левкемия (P<sub>h</sub>-положителна ОЛЛ).** Левкемията представлява рак на белите кръвни клетки. Тези клетки помагат на организма в борбата му с инфекциите. Острата лимфобластна левкемия е вид левкемия, при която определени, различни от нормалните, бели кръвни клетки (наречени лимфобласти), започват да се размножават неконтролируемо. Иматиниб Accord инхибира растежа на тези клетки.

#### Иматиниб Accord е за лечение на възрастни за:

- 
- **Миелодиспластичен синдром/миелопролиферативни заболявания (МДС/МПЗ).** Това са група заболявания на кръвта, при които някои кръвни клетки започват да се размножават неконтролируемо. Иматиниб Accord инхибира растежа на тези клетки при някои подтипове на тези заболявания.
- **Хипереозинофилен синдром (ХЕС) и/или хронична еозинофилна левкемия (ХЕЛ).** Това са заболявания на кръвта, при които някои клетки (наречени еозинофили) започват да се размножават неконтролируемо. Иматиниб Accord инхибира растежа на тези клетки

- при някои подтипове на тези заболявания.
- **Дерматофибросаркома протруберианс (ДФСП).** ДФСР е рак на тъканите под кожата, при който някои клетки започват неконтролируем растеж. Иматиниб Accord инхибира растежа на тези клетки.

В останалата част на тази листовка ще използваме съкращенията, когато говорим за съответните заболявания.

Ако имате някакви въпроси относно това как действа Иматиниб Accord или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Иматиниб Accord**

Иматиниб Accord ще Ви бъде предписан от лекар с опит в лечението на рак на кръвта или солидни тумори.

Следвайте внимателно всички указания на лекаря, дори ако те се различават от информацията, която се съдържа в тази листовка.

### **Не приемайте Иматиниб Accord:**

- ако сте алергични към иматиниб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Ако горенаписаното се отнася за Вас, **информирайте Вашия лекар без да приемате Иматиниб Accord.**

Ако смятате, че може да сте алергични, но не сте сигурни, попитайте Вашия лекар за съвет.

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар, преди да приемете Иматиниб Accord:

- ако имате или някога сте имали проблеми с черния дроб, бъбреците или сърцето.
- ако приемате лекарството левотироксин поради отстраняване на щитовидната жлеза.
- ако сте имали или може сега да имате инфекция с хепатит В. Това е така, защото Иматиниб Accord може да причини преминаването на инфекцията с хепатит В отново в активна форма, което може да бъде фатално в някои случаи. Пациентите ще бъдат внимателно прегледани от лекар за признаци на тази инфекция, преди да започне лечението.

Ако някое от горенаписаните се отнася за Вас, **кажете на Вашия лекар преди да приемете Иматиниб Accord.**

**По време на лечението с Иматиниб Accord информирайте незабавно Вашия лекар**, ако започнете бързо да наддавате на тегло. Иматиниб Accord може да предизвика задръжане на вода в организма (тежка задръжка на течности).

Докато приемате Иматиниб Accord Вашият лекар ще проверява редовно състоянието Ви, за да установи дали лекарството действа. Освен това ще Ви се извършват кръвни изследвания и редовно ще се измерва телесното Ви тегло.

### **Деца и юноши**

Иматиниб Accord също така е лекарство за лечение на деца с ХМЛ. Няма опит при деца с ХМЛ на възраст под 2 години. Съществува ограничен опит при деца с Rh-положителна ОЛЛ и много ограничен опит при деца с МДС/МПЗ, ДФСР и ХЕС/ХЕЛ.

При някои деца и юноши, приемащи Иматиниб Accord може да се наблюдава изоставане в растежа. Лекуващият лекар ще проследява растежа по време на редовните посещения.

### **Други лекарства и Иматиниб Ассорд**

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта (като парацетамол), включително и билкови продукти (като жълт кантарион). Някои лекарства могат да повлияят ефекта на Иматиниб Ассорд при едновременен прием. Те могат да засилят или намалят ефекта на Иматиниб Ассорд като увеличат нежеланите реакции или като направят Иматиниб Ассорд по-малко ефективен. Иматиниб Ассорд може да има същия ефект спрямо някои други лекарствени продукти.

Информирайте Вашия лекар, ако приемате лекарства, които предотвратяват образуването на кръвни съсиреци.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

- Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Иматиниб Ассорд не се препоръчва по време на бременност освен в случай на категорична необходимост, тъй като може да увреди Вашето бебе. Вашият лекар ще обсъди с Вас потенциалните рискове от приема на Иматиниб Ассорд по време на бременност.
- Жени, които е възможно да забременеят, се съветват да използват ефективни методи за предпазване от бременност по време на лечението.
- Не кърмете по време на лечението с Иматиниб Ассорд.
- Пациентите, които се притесняват относно фертилитета си, по време на приема на Иматиниб Ассорд, се съветват да се консултират с техния лекуващ лекар.

### **Шофиране и работа с машини**

Възможно е да почувствате замаяност или сънливост или да получите замъгляване на зрението докато приемате това лекарство. Ако това се случи, не шофирайте и не използвайте никакви инструменти или машини, докато не се почувствате отново добре.

## **3. Как да приемате Иматиниб Ассорд**

Вашият лекар Ви е предписал Иматиниб Ассорд, защото страдате от сериозно заболяване. Иматиниб Ассорд може да Ви помогне да се преборите с това заболяване.

Ето защо, винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Важно е да го правите толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Не спирайте приема на Иматиниб Ассорд, докато Вашият лекар не Ви каже да го направите. Ако нямате възможност да приемате лекарството, както Ви е казал Вашият лекар или почувствате, че вече не се нуждаете от него, свържете се с Вашия лекар незабавно.

### **Колко Иматиниб Ассорд да приемате**

#### **Употреба при възрастни**

Вашият лекар ще Ви каже точно колко таблетки Иматиниб Ассорд да вземате.

- **Ако се лекувате за ХМЛ:**
  - В зависимост от Вашето състояние обичайната начална доза е 400 mg или 600 mg:
    - **400 mg**, които се приемат като 4 таблетки от 100 mg или 1 таблетка от 400 mg **веднъж** дневно.
    - **600 mg**, които се приемат като 6 таблетки от 100 mg или 1 таблетка от 400 mg плюс 2 таблетки от 100 mg **веднъж** дневно.

При лечение на ХМЛ, Вашият лекар може да Ви предпише по-висока или по-ниска доза, в зависимост от това как се повлиявате от лечението. Ако Вашата доза е 800 mg (8 таблетки от 100 mg или 2 таблетки от 400 mg), трябва да приемате 4 таблетки от 100 mg или 1 таблетка от 400 mg сутрин и 4 таблетки от 100 mg или 1 таблетка от 400 mg вечер.

- **Ако се лекувате за Rh-положителна ОЛЛ:**  
Началната доза е 600 mg, които се приемат като 6 таблетки от 100 mg или една таблетка от 400 mg плюс 2 таблетки от 100 mg **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за МДС/МПЗ:**  
Началната доза е 400 mg, които се приемат като 4 таблетки от 100 mg или една таблетка от 400 mg **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за ХЕС/ХЕЛ:**  
Началната доза е 100 mg, които се приемат като 1 таблетка от 100 mg **веднъж** дневно. Вашият лекар може да реши да увеличи дозата на 400 mg, които се приемат като 4 таблетки от 100 mg или една таблетка от 400 mg **веднъж** дневно, в зависимост от това как се повлиявате от лечението.
- **Ако се лекувате заДФСП:**  
Дозата от 800 mg трябва да се приема като 4 таблетки от 100 mg или 1 таблетка от 400 mg сутрин и 4 таблетки от 100 mg или 1 таблетка от 400 mg вечер.

#### **Употреба при деца и юноши**

Лекарят ще Ви каже колко таблетки Иматиинб Accord трябва да давате на Вашето дете. Количеството на Иматиинб Accord ще зависи от състоянието на детето Ви, неговото тегло и височина. Общата дневна доза при деца не трябва да надвишава 800 mg при ХМЛ и 600 mg при Rh-положителна ОЛЛ. Лечението може да се дава като еднократна дневна доза или алтернативно дневната доза може да се раздели на два приема (половината от дозата сутрин и половината вечер).

#### **Кога и как да се приема Иматиинб Accord**

- **Приемайте Иматиинб Accord по време на хранене.** Това ще Ви помогне да се предпазите от стомашни проблеми докато приемате Иматиинб Accord.
- **Поглъщайте таблетките цели с пълна чаша вода.**

Ако не сте в състояние да поглъщате таблетките, можете да ги разтворите в чаша негазирана вода или ябълков сок:

- Използвайте около 50 ml за всяка таблетка от 100 mg или 200 ml за всяка таблетка от 400 mg
- Разбъркайте с лъжица, докато таблетките се разтворят напълно.
- След като таблетката се разтвори, веднага изпийте цялото съдържание на чашата. В чашата могат да останат следи от разтворените таблетки.

#### **Колко продължително да се приема Иматиинб Accord**

Приемайте Иматиинб Accord всеки ден, толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Иматиинб Accord**

Ако случайно приемете повече таблетки, кажете **веднага** на Вашия лекар. Може да се наложи медицинска намеса. Вземете опаковката на лекарството със себе си.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Иматиинб Accord**

- Ако сте пропуснали да приемете една доза, вземете я веднага след като си спомните. Ако е дошло време за следващата доза, прескочете пропуснатата доза.
- След това продължете по нормалната схема.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.



Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Обикновено те са леки до умерени.

**Някои нежелани реакции могат да бъдат сериозни. Информирайте незабавно Вашия лекар, ако получите някоя от изброените по-долу реакции:**

**Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души) или чести (може да засегнат до 1 на 10 души):**

- Бързо покачване на телото. Иматиниб Ассорд може да предизвика задържане на вода в организма (тежка задръжка на течности);
- Признаци на инфекция като температура, тежки втрисания, зачервяване на гърлото или ранички в устата. Иматиниб Ассорд може да доведе до понижаване на броя на белите кръвни клетки и така да станете по-податлив на инфекции;
- Неочаквани кръвотечения или синини (без да сте се наранявали).

**Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души) или редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души):**

- Гръдна болка, неправилен сърдечен ритъм (признаци на сърдечни проблеми);
- Кашлица, затруднено дишане или болка при дишане (признаци на белодробни проблеми);
- Усещане за прималвяване, замаяност или припадъци (признаци на ниско кръвно налягане);
- Гадене (повдигане), загуба на апетит, тъмно оцветяване на урината, пожълтяване на кожата или очите (признаци на чернодробни проблеми);
- Обрив, зачервена кожа с мехури по устните, очите, кожата или устата, лющене на кожата, висока температура, надигнати червени или морави кожни петна, сърбеж, усещане за парене, гнойна ерупция (признаци на кожни проблеми);
- Силна болка в корема, кръв в повърнатите от Вас материи, в изпражненията или урината, черни изпражнения (признаци на стомашно-чревни нарушения);
- Силно намалено отделяне на урина, усещане за жажда (признаци на бъбречни проблеми);
- Гадене (повдигане), с диария и повръщане, болка в корема или висока температура (признаци на чревни проблеми);
- Силно главоболие, слабост или парализа на крайниците, или лицето, затруднен говор, внезапна загуба на съзнание (признаци на проблеми от страна на нервната система, като кръвене или вътречерепен/мозъчен оток);
- Бледа кожа, усещане за умора и затруднено дишане, потъмняване на урината (признаци на понижен брой на червените кръвни клетки);
- Болка в очите или влошаване на зрението; кръвоизливи в очите;
- Болка в бедрата или затруднения при ходене;
- Изтръпнали или студени пръсти на краката и ръцете (признаци на синдрома на Рейно);
- Внезапно отичане и зачервяване на кожата (признаци на кожна инфекция, наречена целулит);
- Намален слух;
- Мускулна слабост и спазми с нарушен сърдечен ритъм (признаци за промяна на количеството на калий в кръвта);
- Образуване на синини;
- Болка в стомаха с гадене (повдигане);
- Мускулни спазми с температура, червено-кафяво оцветяване на урината, мускулна болка или слабост (признаци на мускулни проблеми);

- Болка в областта на таза, понякога придружена от гадене и повръщане, необяснимо кървене от влагалището, усещане за замаяност или припадъци поради спадане на кръвното налягане (признаци на проблеми с яйчниците или матката);
- Гадене, недостиг на въздух, неправилен сърдечен ритъм, помътняване на урината, умора и/или дискомфорт в ставите, свързани с отклонения в лабораторните показатели (напр. високи нива на калий, пикочна киселина и калций и ниски нива на фосфор в кръвта).

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- Комбинация от широко разпространен тежък обрив, гадене, висока температура, повишен брой на определени бели кръвни клетки или пожълтяване на кожата или очите (признаци на жълтеница) със задух, гръдна болка/дискомфорт, силно намаляване на количеството на отделената урина, жажда и т.н. (признаци на алергична реакция, свързана с лечението).
- Хронична бъбречна недостатъчност
- Рецидив (повторно активиране) на инфекция с хепатит В, когато сте имали хепатит В в миналото (инфекция на черния дроб).

Ако получите някоя от изброените по-горе нежелани реакции, **информирайте Вашия лекар незабавно.**

**Други нежелани реакции могат да включват:**

**Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):**

- Главоболие или усещане за умора;
- Гадене (повдигане), повръщане, диария или лошо храносмилане;
- Обрив;
- Мускулни спазми или болки в ставите, мускулите или костите;
- Отичане на глезените или подпухване на клепачите;
- Покачване на тегло.

Ако някоя от тези реакции е сериозна, **информирайте Вашия лекар.**

**Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):**

- Анорексия, загуба на тегло или нарушения на вкуса;
- Усещане за замаяност или слабост;
- Нарушения на съня (безсъние);
- Сълзене от окото със сърбеж, зачервяване и оток (конюнктивит), насълзяване на очите или замъгляване на зрението;
- Кървене от носа;
- Болка или подуване на корема, образуване на газове, киселини или запек;
- Сърбеж;
- Необясним косопад или изтъняване на косата;
- Изтръпване на дланите или стъпалата;
- Ранички в устата;
- Болка и подуване на ставите;
- Сухота в устата, суха кожа, сухота в очите;
- Понижена или повишена чувствителност на кожата;
- Горещи вълни, втрисане или нощни изпотявания.

Ако някоя от тези реакции е сериозна, **информирайте Вашия лекар.**

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата):

- Зачервяване и/или отичане на дланите на ръцете и глезените, което може да бъде съпроводено от мравучкане или пареща болка.
- Забавяне на растежа при деца и юноши.

Ако някоя от тези реакции е сериозна, **информирайте Вашия лекар.**

**Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Иматиниб Accord

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка.
- За PVC/PVdC/Al блистери
- Да не се съхранява над 30°C.
- За Al/Al блистери
- Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение
- Не използвайте опаковки, които са повредени или имат признаци на фалшифициране.
- Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Иматиниб Accord

- Активното вещество е иматиниб мезилат.
- Всяка филмирана таблетка 100 mg Иматиниб Accord съдържа 100 mg иматиниб (под формата на мезилат).
- Всяка филмирана таблетка 400 mg Иматиниб Accord съдържа 400 mg иматиниб (под формата на мезилат).
- Другите съставки са микрокристална целулоза, кросповидон, хипромелоза 6 cps (E464), магнезиев стеарат и силициев диоксид, колоиден безводен. Обвивката на таблетката е направена от хипромелоза 6 cps (E464), талк (E553b), полиетиленгликол, железен оксид, жълт (E172) и железен оксид, червен (E172).

### Как изглежда Иматиниб Accord и какво съдържа опаковката

Иматиниб Accord 100 mg филмирани таблетки са кафеникаво оранжеви, кръгли, двойноизпъкнали филмирани таблетки, вдлъбнато релефно означение "IM" и "T1" от двете страни на делителна черта от едната страна и гладки от другата страна.

Иматиниб Accord 400 mg филмирани таблетки са кафеникаво оранжеви, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки, вдлъбнато релефно означение "IM" и "T2" от двете страни на делителна черта от едната страна и гладки от другата страна.

Иматиниб Accord 100 mg филмирани таблетки се предлагат в опаковки, съдържащи 20, 60, 120 или 180 таблетки, но те може да не са налични във вашата страна.

Освен това, Иматиниб Accord 100 mg таблетки се предлагат в перфорирани еднодозови блистерни опаковки (PVC/PVdC/алуминий), съдържащи 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 или 180x1 филмирани таблетки.

Иматиниб Accord 400 mg филмирани таблетки се предлагат в опаковки, съдържащи 10, 30 или 90 таблетки, но не всички може да са налични във вашата страна.

Освен това, Иматиноб Accord 400 mg таблетки се предлагат в перфорирани еднодозови блистерни опаковки (PVC/PVdC/алуминий), съдържащи 30x1, 60x1 или 90x1 филмирани таблетки.

**Притежател на разрешението за употреба**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow,  
Middlesex, HA1 4HF  
Обединено Кралство

**Производител**

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow,  
Middlesex, HA1 4HF  
Обединено Кралство

или

Pharmacare Premium Ltd  
HHF 003, Hal Far Industrial Estate,  
Birzebbugia, BBG 3000, Малта

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>