

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иматиниб Accord 100 mg филмирани таблетки
Иматиниб Accord 400 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Иматиниб Accord 400 mg филмирани таблетки

Кафеникаво-оранжеви, овални, двойноизпъкнали филмирани таблетки с 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⁺) хронична миелоидна левкемия (ХМЛ), при които костно-мозъчната трансплантация не се счита за първа линия на лечение;
- възрастни и педиатрични пациенти с Ph⁺ 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⁺ ОЛЛ) заедно с химиотерапия;
- възрастни с рецидив или рефрактерна Ph⁺ 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 хиперезинофилен синдром (ХЕС) и/или хронична еозинофилна левкемия (ХЕЛ) с генни пренареждания на FIP1L1-PDGFR α ;

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

Иматиниб Accord е показан за

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

При възрастни и педиатрични пациенти, ефективността на иматиниб се основава на общата степен на хематологичния и цитогенетичния отговор и преживяемостта без прогресия при ХМЛ, на степента на хематологичния и цитогенетичния отговор при Ph+ОЛЛ, МДС/МПЗ, на степента на хематологичния отговор при ХЕС/ХЕЛ и обективната степен степен на повлияване при възрастни с неподлежащ на резекция и/или метастатични ГИСТ и ДФСР и на преживяемостта без рецидив при адювантна терапия на ГИСТ. Опитът с иматиниб при пациенти с МДС/МПЗ свързани с генни пренареждания на PDGFR е много ограничен (вж. точка 5.1). Освен при новодиагностицирана 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 малигнени саркоми, според изискванията.

Дозировка при ХМЛ при възрастни пациенти

При възрастни пациенти в хронична фаза на ХМЛ препоръчителната дозировка на Иматиниб Accord 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 10⁹/l.

При възрастни пациенти във фаза на акцелерация препоръчителната дозировка на Иматиниб Accord 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 10⁹/l, независимо от лечението.

При възрастни пациенти в бластна криза препоръчителната 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.

Дозировка при ХМЛ при деца и юноши

Дозирането при деца и юноши трябва да се основава на площта на телесната повърхност (mg/m^2). Препоръчва се доза от $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ дневно за деца и юноши 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 единична 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 $340 \text{ mg}/\text{m}^2$ дневно до $570 \text{ mg}/\text{m}^2$ дневно (не трябва да превишава общата доза от 800 mg) може да бъде обсъждано при деца и юноши 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.

Дозировка при Ph+ОЛЛ при възрастни пациенти

Препоръчителната доза Иматиниб е $600 \text{ mg}/\text{ден}$ при възрастни пациенти с Ph+ОЛЛ. Хематолозите, експерти в лечението на това заболяване, трябва да проследяват терапията във всичките ѝ фази.

Схема на лечение: Въз основа на наличните данни, е показано, че иматиниб е ефикасен и безопасен, когато се прилага с дози от $600 \text{ mg}/\text{ден}$ в комбинация с химиотерапия във фазата на индукция, фазите на консолидация и поддържане на химиотерапията (вж. точка 5.1) при възрастни с новодиагностицирана Ph+ 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 дава по-добри резултати.

При възрастни пациенти с рецидив или рефрактерна Ph+ОЛЛ, монотерапията с Иматиниб $600 \text{ mg}/\text{ден}$ е безопасна, ефективна и може да се прилага до настъпване на прогресия на заболяването.

Дозировка при Ph+ОЛЛ при деца и юноши

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

Дозировка при МДС/МПЗ

Препоръчителната доза Иматиниб Accord е $400 \text{ mg}/\text{ден}$ 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).

Дозировка при ХЕС/ХЕЛ

Препоръчителната доза Иматиниб Accord е $100 \text{ mg}/\text{ден}$ 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.

Дозировка при ГИСТ

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

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

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

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

Дозировка при ДФСП

При възрастни пациенти с ДФСП препоръчителната 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 граница на нормата за лечебното заведение (IULN) или на чернодробните трансминази > 5 пъти IULN иматиниб трябва да се спре докато нивата на билирубина се върнат до < 1,5 пъти IULN, а нивата на трансминазите до < 2,5 пъти 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 и юноши от 340 на 260 mg/m²/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 ⁹ /l и/или тромбоцити < 50 x 10 ⁹ /l	1. Прекратете приема на Иматиниб Accord докато ANC ≥ 1,5 x 10 ⁹ /l и тромбоцитите ≥ 75 x 10 ⁹ /l. 2. Възобновете лечението с Иматиниб Accord с предишната доза (т.е. тази преди сериозна нежелана лекарствена реакция).
-------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Хронична фаза на ХМЛ, МДС/МПЗ и ГИСТ (начална доза 400 mg) ХЕС/ХЕЛ (в доза от 400 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Прекратете приема на Иматиниб Accord докато ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l и тромбоцитите ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Възобновете лечението с Иматиниб Accord с предишната доза (т.е. преди тежката нежелана реакция). 3. В случай на повторно понижаване на ANC < 1,0 x 10⁹/l и/или тромбоцити < 50 x 10⁹/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с Иматиниб Accord с намалена доза от 300 mg.
Хронична фаза на ХМЛ в детска възраст (в доза от 340 mg/m ²)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Прекратете приема на Иматиниб Accord, ако ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l и тромбоцитите ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Възобновете лечението с Иматиниб Accord с предишната доза (т.е. преди тежката нежелана реакция). 3. В случай на повторно понижаване на ANC < 1,0 x 10⁹/l и/или тромбоцити < 50 x 10⁹/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с Иматиниб Accord с намалена доза от 260 mg/m².
Фаза на акцелерация на ХМЛ и бластна криза и Ph+ОЛЛ (начална доза 600 mg)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия). 2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на Иматиниб Accord на 400 mg. 3. Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, понижете допълнително дозата на 300 mg. 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 10⁹/l и тромбоцитите ≥ 20 x 10⁹/l и след това възобновете лечението с 300 mg.
Фаза на акцелерация на ХМЛ и бластна криза в детска възраст (начална доза 340 mg/m ²)	^a ANC < 0,5 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 10 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия). 2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на Иматиниб Accord на 260 mg/m². 3. Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, понижете допълнително дозата на 200 mg/m². 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 10⁹/l и тромбоцитите ≥ 20 x 10⁹/l и след това възобновете лечението с 200 mg/m².

ДФСП (в доза от 800 mg)	ANC < 1,0 x 10 ⁹ /l и/или тромбоцити < 50 x 10 ⁹ /l	<ol style="list-style-type: none"> 1. Прекратете приема на Иматиниб Accord докато ANC ≥ 1,5 x 10⁹/l и тромбоцитите ≥ 75 x 10⁹/l. 2. Възобновете лечението с Иматиниб Accord с 600 mg. 3. В случай на повторно понижаване на ANC < 1,0 x 10⁹/l и/или тромбоцити < 50 x 10⁹/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с Иматиниб Accord с намалена доза от 400 mg.
ANC = абсолютен брой на неутрофилите ^a поява след поне 1 месец лечение		

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 препоръчителна 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:

Чернодробната дисфункция	Функционални чернодробни изследвания
Леко	Общ билирубин: = 1,5 ULN AST: > ULN (може да е в границите на нормата 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

Бъбречно увреждане

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

Хора в старческа възраст

Фармакокинетиката на иматиниб не е проучвана специално при хора в старческа възраст. Не се наблюдават значими 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 специални препоръки за дозата при хора в старческа възраст.

Педиатрична популация

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

Безопасността и ефикасността на иматиниб при деца и юноши с МДС/МПЗ, ДФСП, ГИСТ 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-чревна 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 едновременно 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).

Съпътстващо приложение 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 докладвани при тироидектомирани пациенти на 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 чрез 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 високодозови 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 (плеврален излив, оток, белодробен оток, асцит, периферен 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 показателни за сърдечна недостатъчност или бъбречна недостатъчност трябва да бъде оценен 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 дегрануляция при започване на лечение с иматиниб. Докладвано е, че състоянието е било обратимо при системно приложение на кортикостероиди, циркулаторни поддържащи мерки и временно спиране на иматиниб. Тъй като сърдечносъдови нежелани реакции се докладват нечесто 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 направи 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 неподлежащ на резекция и/или метастатичен 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, локализация 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 летален изход.

Преди да се започне лечение с Иматиниб Accord, пациентите трябва да бъдат изследвани за HBV инфекция. Трябва се направи консултация със специалист по чернодробни заболявания и в лечението на хепатит В, преди започване на лечение при пациенти с позитивна серология за хепатит В (включително тези с активно заболяване), както и при пациенти, които покажат положителен резултат за HBV инфекция по време на лечението. 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).

Фототоксичност

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

Тромботична микроангиопатия

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

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-киселия гликопротеин (AGP), иматиниб-свързващ протеин, при тези пациенти. При пациентите с бъбречна недостатъчност трябва да се прилага минималната начална доза. Пациентите с тежка бъбречна недостатъчност трябва да бъдат лекувани с повишено внимание. Дозата може да бъде понижена ако не се понася (вж. 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 такива в предюношеска възраст, приемащи иматиниб. В обсервационно проучване при педиатричната популация с ХМЛ се съобщава за статистически значимо (но с неопределено клинично значение) понижаване в медианата на скоростите за стандартно отклонение в ръста след 12 и 24 месеца лечение в две малки подгрупи, независимо от пубертетния статус или пола. Препоръчва се внимателно проследяване на растежа при децата и юношите на лечение с иматиниб (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 Р450 изоензима СYP4A4 (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 здрави лица има значимо повишение на експозицията на иматиниб (средната C_{max} и AUC на иматиниб нарастват съответно с 26% и 40%), ако той се прилага заедно с единична доза кетоконазол (СYP3A4 инхибитор). Трябва да се подхожда предпазливо, ако иматиниб се прилага едновременно с инхибитори на фамилията СYP3A4.

Активни вещества, които могат да **понижат** плазмените концентрации на иматиниб

Веществата, които са индуктори на активността на СYP3A4 (напр. дексаметазон, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, фенобарбитал, фосфенитоин, примидон или *Hypericum perforatum*, известен 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_(0-∞) с поне 54% и 74% от съответните стойности без лечение с рифампицин. Подобни резултати са наблюдавани при пациенти с малигнени глиоми, които са лекувани с иматиниб по време на приема на ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти (EIAEDs) като карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин. Плазмената AUC на 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 СYP3A4 и иматиниб.

Активни вещества, чиито плазмени концентрации могат да се променят от иматиниб

Иматиниб повишава средните C_{max} и AUC на симвастатин (субстрат на СYP3A4) съответно 2 и 3,5 пъти, което показва инхибиране на СYP3A4 от иматиниб. Затова се препоръчва повишено внимание, ако иматиниб се прилага със субстрати на СYP3A4 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 метаболизирани от СYP3A4 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 Р450 изоензима СYP2D6 в концентрации, подобни на тези, които повлияват активността на СYP3A4. Иматиниб 400 mg, два пъти дневно има инхибиращ ефект върху СYP2D6-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 дозата, когато иматиниб се приема едновременно с СYP2D6 субстрати, но все пак е необходимо повишено внимание при СYP2D6 субстрати с тесен терапевтичен прозорец, като метопролол. При пациенти, лекувани с метопролол, трябва да се има предвид клинично наблюдение.

In vitro иматиниб инхибира О-глюкуронирането на парацетамол със стойност на K_i 58,5 $\mu\text{g/mol/l}$. *In vivo* не е наблюдавано подобно инхибиране при едновременно приложение на иматиниб 400 mg и парацетамол 1 000 mg. Приложение на по-високи дози иматиниб и парацетамол не е проучвано.

Следователно трябва да се подхожда 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. Понастоящем обаче 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 съветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението и най-малко 15 дни след спиране на лечението с Иматиниб Accord.

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 информация относно разпределението на иматиниб в кърмата. Проучвания при две кърмачки показват, че както иматиниб, така и неговите активни метаболити могат да преминават в кърмата. 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 се очаква общата експозиция да е ниска (~10% от терапевтичната доза). Независимо от това, тъй като ефектите от експозицията на кърмачето на ниски дози иматиниб не са известни, жените не трябва да кърмят по време на лечението и най-малко 15 дни след спиране на лечението с Иматиниб Accord.

Фертилитет

При не-клинични проучвания, фертилитетът при мъжки и женски плъхове не е засегнат, въпреки че са наблюдавани ефекти върху репродуктивните параметри (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

При пациенти със злокачествени заболявания в напреднал стадий може да има редица смущаващи болестни състояния, което затруднява оценката на причинно-следствената връзка за нежеланите реакции поради разнообразието на симптоми, свързани с основното заболяване, неговата прогресия и съпътстващото приложение на множество лекарствени продукти.

В хода на клинични проучвания при ХМЛ преустановяването на приема на лекарството поради нежелани 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 свързани с лекарството нежелани 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 (вж. точка 4.4). Гастроинтестиналното и туморното кървене могат да бъдат сериозни и понякога летални. Най-често съобщаваните ($\geq 10\%$) свързани с лекарството нежелани реакции и в двата случая са леко гадене, повръщане, диария, коремна болка, умора, мигалгия, мускулни крампи и обрив. Периферните 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 Ph+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 и юноши са в съответствие с познатия профил на безопасност при възрастни пациенти с Ph+ ОЛЛ. Базата данни за безопасност при деца и

юноши 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 периферни 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 конкретни находки по отношение на безопасността при клиничните проучвания на деца.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, описани при повече от един изолиран случай, са посочени по-долу по системно-органи 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 реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на честотата, като се започва с най-честите.

Нежеланите реакции и честотата им са съобщени в Таблица 1.

Таблица 1 Таблично обобщение на нежеланите реакции

Инфекции и инфестации	
<i>Нечести</i>	Херпес зостер, херпес симплекс, назофарингит, пневмония ¹ , 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*
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	
<i>Редки</i>	Тумор-лизис синдром
<i>С неизвестна честота</i>	Туморна хеморагия/ туморна некроза*
Нарушения на имунната система	
<i>С неизвестна честота</i>	Анафилактичен шок*
Нарушения на кръвта и лимфната система	
<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, тромботична микроангиопатия
Нарушения на метаболизма и храненето	
<i>Чести</i>	Анорексия
<i>Нечести</i>	Хипокалиемия, повишен апетит, хипофосфатемия, понижен апетит, дехидратация, подагра, хиперурикемия, хиперкалциемия, хипергликемия, хипонатриемия
<i>Редки</i>	Хиперкалиемия, хипомагнезиемия
Психични нарушения	
<i>Чести</i>	Безсъние

<i>Нечести</i>	Депресия, понижено либидо, тревожност
<i>Редки</i>	Обърканост
Нарушения на нервната система	
<i>Много чести</i>	Главоболие ²
<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 <i>n. opticus</i>
<i>С неизвестна честота</i>	Церебрален оток*
Нарушения на очите	
<i>Чести</i>	Оток на клепачите, повишено сълъзене, 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*
Нарушения на ухото и лабиринта	
<i>Нечести</i>	Световъртеж, тинитус, загуба на слуха
Сърдечни нарушения	
<i>Нечести</i>	Сърцебиене, тахикардия, застойна сърдечна недостатъчност ³ , белодробен оток
<i>Редки</i>	Аритмия, предсърдно мъждене, сърдечен арест, инфаркт на миокарда, стенокардия, перикарден излив
<i>С неизвестна честота</i>	Перикардит*, сърдечна тампонада*
Съдови нарушения⁴	
<i>Чести</i>	Зачервяване, хеморагия
<i>Нечести</i>	Хипертония, хематом, субдурален хематом, студени крайници, хипотония, синдром на Raynaud
<i>С неизвестна честота</i>	Тромбоза/емболия*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
<i>Чести</i>	Диспнея, епистаксис, кашлица
<i>Нечести</i>	Плеврален излив ⁵ , фаринголарингеална болка, фарингит
<i>Редки</i>	Плеврална болка, белодробна фиброза, белодробна хипертония, белодробен кръвоизлив
<i>С неизвестна честота</i>	Остра дихателна недостатъчност ^{11*} , интерстициална белодробна болест*
Стомашно-чревни нарушения	
<i>Много чести</i>	Гадене, диария, повръщане, диспепсия, коремна болка ⁶
<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 ⁷ , 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)*
Хепатобилиарни нарушения	
<i>Чести</i>	Повишени чернодробни ензими
<i>Нечести</i>	Хипербилирубинемия, хепатит, иктер

<i>Редки</i>	Чернодробна недостатъчност ⁸ , чернодробна некроза
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
<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, чупливост на ноктите, фоликулит, петехии, псориазис, пурпура, кожна хиперпигментация, булозни ерупции, паникулит ¹²
<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), пемфигус*
<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)*, псевдопорфирия*
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
<i>Много чести</i>	Мускулни спазми и крампи, мускулно-скелетна болка включително миалгия ⁹ , артралгия, болка в костите ¹⁰
<i>Чести</i>	Оток на ставите
<i>Нечести</i>	Ставна и мускулна скованост, остеонекроза*
<i>Редки</i>	Мускулна слабост, артрит, рабдомиолиза/миопатия
<i>С неизвестна честота</i>	Изоставане в растежа при деца и юноши*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
<i>Нечести</i>	Бъбречна болка, хематурия, остра бъбречна недостатъчност, повишена честота на уриниране
<i>С неизвестна честота</i>	Хронична бъбречна недостатъчност
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
<i>Нечести</i>	Гинекомастия, еректилна дисфункция, менорагия, нередовна менструация, сексуална дисфункция, болка в гърдното зърно, уголемяване на млечната жлеза, скротален оток
<i>Редки</i>	Хеморагичен корпус лутеум/хеморагична овариална киста
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
<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
Изследвания	
<i>Много чести</i>	Повишаване на телесното тегло
<i>Чести</i>	Понижаване на телесното тегло
<i>Нечести</i>	Повишен креатинин в кръвта, повишена креатинин фосфокиназа в кръвта, повишена лактат дехидрогеназа в кръвта, повишена алкална фосфатаза в кръвта
<i>Редки</i>	Повишена амилаза в кръвта

* Тези видове реакции са 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 кървенето (хематом, хеморагия) е най-често при пациенти с GIST и с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-ФА и ХМЛ- БК).
 - 5 Плеврални изливи са съобщавани по-често при пациенти с GIST и при пациенти с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-ФА и ХМЛ- БК), 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 летални случая на чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза.
 - 9 Мускулно-скелетна болка по време на лечението с иматиниб или след преустановяването му е наблюдавана по време на постмаркетинговия период.
 - 10 Мускулно-скелетна болка и свързани с нея нежелани събития са наблюдавани по-често при пациенти с ХМЛ, отколкото при пациенти с GIST.
 - 11 Летални случаи са съобщавани при пациенти с напреднало заболяване, тежки инфекции, тежка неутропения и други сериозни съпътстващи заболявания.
 - 12 Включително еритема нодозум.

Отклонения в лабораторните показатели

Хематология

Цитопениите при ХМЛ, особено неутропения и тромбоцитопения, са постоянна находка във всички проучвания, с предполагаемо по-висока честота при по-високи дози ≥ 750 mg (проучване фаза I). 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 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 неподлежащ на резекция и/или метастатичен 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 някой 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) се наблюдава повишение на ALT (аланин аминотрансфераза) степен 3 или 4 при 6,8% и повишение на AST (аспартат аминотрансфераза) степен 3 или 4 при 4,8%. Повишение на билирубина има при по-малко от 3%.

Има случаи на цитолитичен и холестатичен хепатит и чернодробна недостатъчност, като при някои от тях изходът е бил летален, 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 летален 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 препоръчителната терапевтична доза, е ограничен. Изолирани случаи на предозиране с иматиниб са 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 “с подобрение” или “възстановен”. Събитията, които са съобщавани при различен дозов диапазон, са както следва:

Възрастна популация

1 200 до 1600 mg (продължителността варира между 1 до 10 дни): гадене, повръщане, диария, обрив, едем, подуване, умора, мускулни спазми, тромбоцитопения, панцитопения, коремна болка, главоболие, понижен апетит.

1 800 до 3200 mg (като 3200 mg на ден са прилагани в продължение на 6 дни): слабост, миалгия, повишена креатин фосфокиназа, повишен билирубин, стомашно-чревна болка.

6 400 mg (единична доза): в литературата има съобщен един случай на пациент, който е бил с гадене, повръщане, коремна болка, пирексия, подуване на лицето, намален брой на неутрофилите, повишени трансминази.

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

Педиатрична популация

Едно 3-годишно момче с експозиция на единична доза от 400 mg е било с повръщане, диария и анорексия, а друго 3-годишно момче при излагане на единична 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, протеинкиназен инхибитор, АТС код: L01EA01

Механизъм на действие

Иматиниб е малка протеинова молекула, тирозинкиназен инхибитор, който мощно потиска активността на Bcr-Abl тирозинкиназата (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 на колониостимулиращия фактор (CSF-1R) и алфа и бета рецепторите на тромбоцитния растежен фактор (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 тирозинкиназата 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 на рецепторните тирозин кинази за тромбоцитния растежен фактор (PDGF), PDGF-R и стволоклетъчния фактор (SCF), c-Kit, като така инхибира медираните от PDGF и SCF клетъчни реакции. *In vitro* иматиниб инхибира пролиферацията и предизвиква апоптоза в клетките на гастро-интестиналните стромални тумори (GIST), които експресират активираща kit мутация. Постоянното активиране на PDGF рецептора или Abl протеин-тирозин киназите, образувани в резултат на сливането на различни протеини и непрекъсната продукция на PDGF, са включени в патогенезата на МДС/МПЗ, ХЕС/ХЕЛ и ДФСП. Иматиниб инхибира клетъчната пролиферация и сигнализиране водени от нарушената регулация на PDGFR и Abl киназна активност.

Клинични проучвания при хронична миелоидна левкемия

Ефективността на иматиниб се основава на общия 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 подобрение в свързаните с болестта симптоми или удължена преживяемост.

Проведени са три големи международни, отворени, неконтролирани проучвания 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 фаза III при новодиагностицирани пациенти с Ph⁺ ХМЛ. Освен това при деца и юноши са проведени две проучвания фаза I и едно проучване фаза II.

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

Хронична фаза, новодиагностицирани пациенти

Проучване фаза III при възрастни пациенти сравнява лечението с иматиниб самостоятелно или с комбинация от интерферон-алфа (IFN) плюс цитарабин (Ara-C). На пациентите, които показват липса на отговор (липса на пълен хематологичен отговор (ПХО) на 6-ия месец, повишаване на левкоцитите, липса на голям цитогенетичен отговор (ГЦО) на 24-ия месец), загуба на отговор (загуба на ПХО или ГЦО) 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 IFN 5 MIU/m²/дневно подкожно, в комбинация с Ara-C 20mg/m²/дневно подкожно за 10 дни/месечно.

Рандомизирани са общо 1 106 пациенти – по 553 във всяко рамо. Изходните характеристики са добре балансирани между двете рамена. Медианата на възрастта е 51 години (от 18 до 70 години), като 21,9% от пациентите са на възраст ≥ 60 години. Мъжете са 59%, а жените – 41%; 89,9% са от бялата раса и 4,7% - от негроидната раса. Седем години след включване на последния пациент, медианата на продължителност на терапията от първа линия е 82 и 8 месеца, съответно в групата на иматиниб и IFN. Медианата на продължителност на лечението от втора линия с иматиниб е 64 месеца. Като цяло, при пациенти получаващи иматиниб като терапия от първа линия, средната получена дневна доза е 406 ± 76 mg. Първичната крайна точка за ефективност на проучването е преживяемост без прогресия. Прогресията се дефинира като едно от следните събития: прогресия към фаза на акцелерация или бластна криза, смърт, загуба на ПХО или ГЦО или, при пациенти, непостижали ПХО, повишаване на левкоцитите независимо от подходящо приложената терапия. Вторичните крайни точки са голям цитогенетичен отговор, хематологичен отговор, молекулярен отговор (оценка на минималната резидуална болест), времето до достигане на фаза на акцелерация или бластна криза и преживяемост. Данните за отговора на лечението са представени в Таблица 2.

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

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

* $p < 0,001$, точен тест на Fischer

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

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

Брой левкоцити (WBC) $< 10 \times 10^9/l$, 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 пълния и частичен отговор.

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

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

След 7-годишно проследяване се наблюдават 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 ГЦО, 15 (2,7%) загуба на ПХО или повишение на WBC и 10 (1,8%) несвързани с ХМЛ смъртни случая. За разлика от това се наблюдават 165 (29,8%) случая в групата на IFN+Ara-C, от които 130 настъпват по време на първата линия на терапия с IFN+Ara-C.

Процентът пациенти без 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%, $p < 0,001$). Годишната честота 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 ($p < 0,001$). Годишната честота 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) съответно в групите, рандомизирани на иматиниб и IFN+Ara-C ($p = 0,073$, 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 изследван допълнително чрез ретроспективен анализ на гореизложените данни за иматиниб и първичните данни от друго проучване фаза III, използващо IFN+Ara-C ($n = 325$) със същата схема. 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 ССуR (PCyR) на 12-тия месец са без прогресия до фаза на акцелерация/бластна криза на 84-тия месец, само 81% от пациентите без ГЦО на 12-тия месец са без прогресия до авансирала ХМЛ на 84-тия месец ($p < 0,001$ общо, $p = 0,25$ между ССуR и PCyR). При пациентите с понижение в Vcr-Abl транскриптите с поне 3 логаритъма на 12-тия месец, вероятността за запазване на заболяването без прогресия до фаза на акцелерация/бластна криза е 99% на 84-тия месец. Подобни данни се установяват на базата на 18-месечен ориентировъчен 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 пациенти, при 4 дозата е 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 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 с доза $\geq 25 \times 10^6$ IU/седмично, всички са в късна хронична фаза, с медиана на периода след поставяне на диагнозата 32 месеца. Първичната крайна точка за ефикасност в 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 ефикасност е 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 пациентите също постигат голям цитогенетичен отговор, който е 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 съответно 22,9 и 42,5 месеца.

Миелоидна бластна криза

Включени са 260 пациенти с миелоидна бластна криза. 95 (37%) пациенти са получавали предхождаща химиотерапия за лечение на фаза на акцелерация или бластна криза (“предварително лекувани пациенти”) докато останалите 165 (63%) не са получавали (“нелекувани пациенти”) лечение. Първите 37 пациенти започват лечението с 400 mg, като впоследствие протоколът е променен, така че да позволява 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 в проучвания фаза I (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)	Проучване 0102 38-месечни данни Миелобластна криза (n=260)
	% на пациентите (CI _{95%})		
Хематологичен отговор ¹	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 ²	65% (61,2-69,5)	28% (22,0-33,9)	15% (11,2-20,4)
Пълен (Потвърден ³) [95% CI]	53% (43%) [38,6-47,2]	20% (16%) [11,3-21,0]	7% (2%) [0,6-4,4]
Частичен	12%	7%	8%

¹Критерии за хематологичен отговор (всички отговори трябва се потвърдят след ≥ 4 седмици):

ПХО (CHR): Проучване 0110 [брой на левкоцити $< 10 \times 10^9/l$, тромбоцити $< 450 \times 10^9/l$, миелоцити + метамиелоцити $< 5\%$ в кръвта, без бласти и промиелоцити в кръвта, базофили $< 20\%$, без екстрамедуларно засягане] и в проучванията 0102 и 0109 [ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$, тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$, без бласти в кръвта, бласти в КМ $< 5\%$ и без екстрамедуларно засягане]

БДЛ (NEL): Същите критерии както за ПХО, но ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$, тромбоцити $\geq 20 \times 10^9/l$ (само за 0102 и 0109)

ВХФ (RTC): $< 15\%$ бласти в КМ и ПК, $< 30\%$ бласти + промиелоцити в КМ и ПК, $< 20\%$ базофили в ПК, без друго екстрамедуларно засягане, освен слезка и черен дроб (само за 0102 и 0109).

КМ = костен мозък, ПК = периферна кръв

²Критерии за цитогенетичен отговор:

Голям отговор обединява пълен (0% Ph+ метафазни пластинки) и частичен (1-35%) отговор

³Пълен цитогенетичен отговор, потвърден от второ цитогенетично изследване на костен мозък, извършено най-малко един месец след първоначалното изследване на костния мозък.

Педиатрични пациенти

Общо 26 пациенти на възраст < 18 години или в хронична фаза на ХМЛ (n=11) или в бластна криза на ХМЛ или с остри Ph+ левкемии са включени в проучване фаза I с повишаване 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/m²/ден (n=5), 340 mg/m²/ден (n=9), 440 mg/m²/ден (n=7) и 570 mg/m²/ден (n=5). От 9 пациенти в хронична фаза на ХМЛ с налична цитогенетика, 4 (44%) и 3 (33%) постигат съответно пълен и частичен цитогенетичен отговор с честота на голям 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 фаза II. Пациентите са лекувани с иматиниб 340 mg/m²/ден без прекъсване при липса на дозолIMITИРАЩА токсичност. Лечението с иматиниб предизвиква бърз отговор при новодиагностицирани педиатрични пациенти с ХМЛ, с ПХО от 78% след 8 седмици лечение. Високата честота на ПХО е съпроводена с развитие на пълен цитогенетичен отговор ПЦО от 65%, който е сравним с резултатите, наблюдавани при възрастни. В допълнение, частичен цитогенетичен отговор ЧЦО е наблюдаван при 16% с честота на големия цитогенетичен отговор ГЦО от 81%. По-голяма част от пациентите, които постигат ПЦО, развиват ПЦО между 3 и 10 месец с медиана на времето до отговор, основано на изчисление по Kaplan-Meier, 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 информация 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 пациенти (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 с минимална 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 популация от 211 новодиагностицирани пациенти с Ph+ОЛЛ в четири неконтролирани клинични проучвания (AAU02, ADE04, AJP01 и AUS01), отговарят на описаните по-горе резултати. Иматиниб в комбинация с химиотерапевтична индукция (вж. Таблица 3) води до честота на пълен хематологичен отговор 93% (147 от 158 оценявани пациенти) и честота на голям цитогенетичен отговор 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 хистологичната контрола (ПБЗ $p < 0,001$; ОП $p < 0,0001$) в две проучвания (AJP01 и AUS01).

Таблица 4 Химиотерапевтична схема използвана в комбинация с иматиниб

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

	Даунорубин 60 mg/m ² i.v. (1 час), дни 1-3; Винкристин 1,3 mg/m ² i.v., дни 1, 8, 15, 21; Преднизолон 60 mg/m ² /ден перорално
Консолидационна терапия	Алтерниращ химиотерапевтичен курс: високо-дозова химиотерапия с MTX 1 g/m ² i.v. (24 часа), ден 1, и Ara-C 2 g/m ² i.v. (q 12 часа), дни 2-3, за 4 цикъла
Поддържане	VCR 1,3 g/m ² i.v., ден 1; Преднизолон 60 mg/m ² перорално, дни 1-5
Проучване AUS01	
Индукционна-консолидационна терапия	Хипер-CVAD режим: CP 300 mg/m ² i.v. (3 часа, q 12 часа), дни 1-3; Винкристин 2 mg i.v., дни 4, 11; Доксорубин 50 mg/m ² i.v. (24 часа), ден 4; DEX 40 mg/ден в дни 1-4 и 11-14, алтернирана с MTX 1 g/m ² i.v. (24 часа), ден 1, Ara-C 1 g/m ² 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: идарубин; 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 изпитване фаза III с последователни кохорти. Пациентите са лекувани с иматиниб (340 mg/m²/ден) в комбинация с интензивна химиотерапия, след индукционна терапия. Иматиниб е прилаган интермитентно в кохорти 1-5, с увеличаваща се продължителност и по-ранно започване на иматиниб от кохорта на кохорта, кохорта 1 го получава с най-ниска интензивност, а кохорта 5 с най-висока интензивност (най-голяма продължителност в дни с непрекъснато ежедневно приложение на иматиниб през първия химиотерапевтичен курс). Продължителната ежедневна експозиция на иматиниб в ранните етапи от лечението в комбинация с химиотерапия при пациентите в кохорта 5 (n=50) подобрява 4-годишната преживяемост без събития (ПБР) спрямо контроли от минали проучвания (n=120), получаващи стандартна химиотерапия без иматиниб (съответно 69,6% спрямо 31,6%). Изчислената 4-годишна обща преживяемост на пациентите в кохорта 5 е 83,6% спрямо 44,8% при контролите от минали проучвания. При 20 от 50 (40%) пациенти в кохорта 5 е направена трансплантация на хемопоетични стволови клетки.

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

Консолидационен блок 1 (3 седмици)	VP-16 (100 mg/m ² /ден, i.v.): дни 1-5 Ифосфамид (1,8 g/m ² /ден, i.v.): дни 1-5 MESNA (360 mg/m ² /доза на 3 ч, x 8 дози/ден, i.v.): дни 1-5 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): дни 6-15 или докато ANC > 1500 след надир i.t. метотрексат (в зависимост от възрастта): САМО ден 1 Тройна i.t. терапия (в зависимост от възрастта): дни 8, 15
Консолидационен блок 2 (3 седмици)	Метотрексат (5 g/m ² в продължение на 24 часа, i.v.): ден 1 Левковорин (75 mg/m ² на 36-ти час, i.v.; 15 mg/m ² i.v. или p.o. на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2 и 3 Тройна i.t. терапия (в зависимост от възрастта): ден 1 ARA-C (3 g/m ² /доза на 12 ч x 4, i.v.): дни 2 и 3 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): дни 4-13 или докато ANC >1500 след надир

Реиндукционен блок 1 (3 седмици)	VCR (1,5 mg/m ² /ден, i.v.): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m ² /ден болус, i.v.): дни 1 и 2 CPM (250 mg/m ² /доза на 12 ч x 4 дози, i.v.): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m ² , i.m.): ден 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): дни 5-14 или докато ANC >1500 след надир Тройна i.t. терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15 DEX (6 mg/m ² /ден, p.o.): дни 1-7 и 15-21
Интензифициращ блок 1 (9 седмици)	Метотрекат (5 g/m ² в продължение на 24 часа, i.v.): дни 1 и 15 Левковорин (75 mg/m ² на 36-ти час, i.v.; 15 mg/m ² i.v. или p.o. на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16 и 17 Тройна i.t. терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 22 VP-16 (100 mg/m ² /ден, i.v.): дни 22-26 CPM (300 mg/m ² /ден, i.v.): дни 22-26 MESNA (150 mg/m ² /ден, i.v.): дни 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): дни 27-36 или докато ANC >1500 след надир ARA-C (3 g/m ² , на 12 ч, i.v.): дни 43, 44 L-ASP (6000 IUnits/m ² , i.m.): ден 44
Реиндукционен блок 2 (3 седмици)	VCR (1,5 mg/m ² /ден, i.v.): дни 1, 8 и 15 DAUN (45 mg/m ² /ден болус, i.v.): ден 1 и 2 CPM (250 mg/m ² /доза на 12 ч x 4 дози, i.v.): дни 3 и 4 PEG-ASP (2500 IUnits/m ² , i.m.): ден 4 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): дни 5-14 или докато ANC >1500 след надир Тройна i.t. терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15 DEX (6 mg/m ² /ден, p.o.): дни 1-7 и 15-21
Интезифициращ блок 2 (9 седмици)	Метотрекат (5 g/m ² в продължение на 24 часа, i.v.): дни 1 и 15 левковорин (75 mg/m ² на 36-ти час, i.v.; 15 mg/m ² i.v. или p.o. на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16 и 17 тройна i.t. терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 22 VP-16 (100 mg/m ² /ден, i.v.): дни 22-26 CPM (300 mg/m ² /ден, i.v.): дни 22-26 MESNA (150 mg/m ² /ден, i.v.): дни 22-26 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): дни 27-36 или докато ANC >1500 след надир ARA-C (3 g/m ² , на 12 ч, i.v.): дни 43, 44 L-ASP (6000 IUnits/m ² , i.m.): ден 44
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 1–4	MTX (5 g/m ² в продължение на 24 часа, i.v.): ден 1 Левковорин (75 mg/m ² на 36-ти час, i.v.; 15 mg/m ² i.v. или p.o. на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2 и 3 тройна i.t. терапия (в зависимост от възрастта): дни 1, 29 VCR (1,5 mg/m ² , i.v.): дни 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ден p.o.): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /ден, p.o.): дни 8-28 Метотрексите (20 mg/m ² /седмица, p.o.): дни 8, 15, 22 VP-16 (100 mg/m ² , i.v.): дни 29-33 CPM (300 mg/m ² , i.v.): дни 29-33 MESNA i.v. дни 29-33 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): 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 ² /ден, i.v.): дни 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ден, p.o.): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /ден, p.o.): 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 ² /седмица, p.o.): дни 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 6-12	VCR (1,5 mg/m ² /ден, i.v.): дни 1, 29 DEX (6 mg/m ² /ден, p.o.): дни 1-5; 29-33 6-MP (75 mg/m ² /ден, p.o.): дни 1-56 Метотрексат (20 mg/m ² /седмица, p.o.): дни 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = гранулоцит-колониостимулиращ фактор, VP-16 = етопозид, MTX = метотрексат, i.v. = интравенозно, s.c. = подкожно, i.t. = интратекално, p.o. = перорално, i.m. = интрамускулно, ARA-C = цитарабин, CPM = циклофосфамид, VCR = винкристин, DEX = дексаметазон, DAUN = даунорубицин, 6-MP = 6-меркаптопурин, E.Coli L-ASP = L-аспаргиназа, PEG-ASP = PEG аспаргиназа, MESNA= 2-меркаптоетан сулфонат натрий, iii= или докато нивото на MTX е < 0,1 µM, на 6 ч = на всеки 6 часа, Gy= греЙ

Проучване AIT07 е многоцентрово, отворено, рандомизирано, проучване фаза II/III, 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 30% (9% пълен) и честота на голям цитогенетичен отговор 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 хематологичния и цитогенетичен отговор. Няма контролирани проучвания, демонстриращи клинична полза или повишена преживяемост. Едно отворено, мултицентрово, клинично проучване фаза II (проучване B2225) е проведено за изпитване на иматиниб при различни популации пациенти, страдащи от животозастрашаващи заболявания, свързани с Abl, Kit или PDGFR протеин тирозин кинази. Проучването включва 7 пациента с МДС/МПЗ които са лекувани с иматиниб 400 mg дневно. При трима пациенти е наблюдаван пълен хематологичен отговор (ПХО) 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 ПХО 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, лекувани с иматиниб. 23-мата пациенти, включени в регистъра, са получавали иматиниб при дневна доза с медиана 264 mg (диапазон: 100 до 400 mg) и медиана на продължителност 7,2 години (граница 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 отговор се изчислява при пациенти с поне една валидна оценка, степента на отговор по отношение на ПХО, ПЦО и МО е съответно 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) и 11/17 (64,7%).

Освен това за други 24 пациенти с МДС/МПЗ има съобщения в 13 публикации. 21 пациенти са лекувани с иматиниб 400 mg дневно, докато другите 3 пациенти са получавали по-ниски дози.

При 11 пациенти са открити PDGFR генни пренареждания, 9 от тях са постигнали ПХО и 1 PHR. Възрастта на тези пациенти варира от 2 до 79 години. В скорошна публикация осъвременени данни за 6 от тези 11 пациенти 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 пациенти с PDGFR генни пренареждания (5 пациенти от проучване B2225). Тези пациенти са приемали иматиниб при медиана 47 месеца (от 24 дни – 60 месеца). При 6 от тези пациенти проследяването към момента надвишава 4 години. Единадесет пациенти са постигнали бърз ПХО; при десет се наблюдава пълно отзвучаване на цитогенетичните аномалии и намаляване или изчезване на измерените с RT-PCR фузионни транскрипти. Хематологичния и цитогенетичният 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 с доза 50 mg дневно или с дози в диапазона от 92,5 до 340 mg/m² дневно. При всички пациенти е постигнат пълен хематологичен, цитогенетичен и/или клиничен отговор.

Клинични проучвания при ХЕС/ХЕЛ

Отворено, мултицентрово фаза II клинично проучване фаза II (проучване B2225) е проведено за изпитване на иматиниб при различни популации пациенти, страдащи от животозастрашаващи заболявания свързани с Abl, Kit или PDGFR протеин тирозинкинази. При това проучване, 14 пациенти с ХЕС/ХЕЛ са лекувани с от 100 mg до 1 000 mg иматиниб дневно. Други 162 пациенти с ХЕС/ХЕЛ, докладвани в 35 публикувани клинични случая и серии от случаи са приемали иматиниб с дози от 75 mg до 800 mg дневно. Цитогенетичните аномалии са оценени при 117 от общата популация от 176 пациенти. При 61 от тези 117 пациенти е идентифицирана FIP1L1-PDGFR α фузионна киназа. Освен това четирима HES пациенти са диагностицирани като FIP1L1-PDGFR α -позитивни в 3 други публикувани доклада. Всички 65 FIP1L1-PDGFR α фузионна киназа-позитивни пациенти са постигнали ПХО поддържан в продължение на месеци (варира от 1+ до 44+ месеца към датата на докладване). Както се докладва в скорошна публикация, 21 от тези 65 пациенти също са постигнали пълна молекулярна ремисия при медиана на проследяване 28 месеца (варира от 13-67 месеца). Възрастта на тези пациенти варира от 25 до 72 години. В допълнение от изследователите на тези клинични случаи са докладвани подобрения в симптоматиката и другите органични нарушения. Подобрения са докладвани в сърдечносъдовата, нервната, кожа/подкожни тъкани, дихателна/торакална/медиастинална, скелетно-мускулна/съединителнотъкънна/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 300 mg/m² дневно или с дози в диапазона от 200 до 400 mg дневно. При всички пациенти е постигнат пълен хематологичен, цитогенетичен и/или молекулярен отговор.

Клинични проучвания при неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ

Проведено е едно фаза II, отворено, рандомизирано, неконтролирано мултинационално проучване при пациенти с неподлежащи на резекция или метастатични злокачествени гастроинтестинални стромални тумори (ГИСТ). В това проучване са включени 147 пациенти, които са рандомизирани да получават перорално 400 mg или 600 mg веднъж дневно за период до 36 месеца. Възрастта на тези пациенти е от 18 до 83 години и са с патохистологична диагноза за положителен за Kit злокачествен ГИСТ, който не подлежи на хирургично отстраняване и/или е метастатичен. Извършено е рутинно имунохистохимично изследване с анти тяло за Kit (A-4502, заешки поликлонален антисерум, 1:100; DAKO Corporation, Carpinteria, CA) в съответствие с анализа по авидин-биотин-пероксидазен метод след антигенно възстановяване.

Първичните данни за ефикасността се основават на обективната степен на отговор. Необходимо е туморите да са измерими в поне едно от местата на засягане, а характеристиката на отговора се основава на критериите на *Southwestern Oncology Group (SWOG)*. Резултатите са представени в Таблица 6.

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

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

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

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

Клинични проучвания при адювантна терапия на ГИСТ

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

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

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

рецидив на заболяването е редуциран с приблизително 89% в сравнение с плацебо (коефициент на риска = 0,113 [0,049-0,264]).

Рискът от рецидив на заболяването при пациенти след оперативно лечение на първичен ГИСТ се оценява ретроспективно на база следните прогностични фактори: големина на тумора, митотичен индекс, локализация на тумора. Данни за митотичен индекс са налични при 556 от 713 intention-to-treat (ITT) пациенти. Резултатите от субгруповите анализи съгласно Националните здравни институти на САЩ (United States National Institutes of Health (NIH)) и класификацията на риска на Института по патология на въоръжените сили (Armed Forces Institute of Pathology (AFIP)) са показани в Таблица 7. В групите с нисък и много нисък риск не се наблюдават клинични ползи. Ползи не се наблюдават и по отношение на общата преживяемост.

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

Критерии за риск	Степен на риск	% пациенти	Брой събития/ Брой пациенти	Общ коефициент на риск (95% CI)*	Преживяемост без рецидив (%)	
					12 месеца	24 месеца
			Иматиниб спрямо плацебо		Иматиниб спрямо плацебо	Иматиниб спрямо плацебо
NIH	Ниска	29,5	0/86	Неподлежащ на оценка	100	100
			спрямо		спрямо	спрямо
			2/90		98,7	95,5
Средна	25,7	25,7	4/75	0,59 (0,17; 2,10)	100	97,8
			спрямо		спрямо	спрямо
			6/78		94,8	89,5
Висока	44,8	44,8	21/140	0,29 (0,18; 0,49)	94,8	80,7
			спрямо		спрямо	спрямо
			51/127		64,0	46,6
AFIP	Много ниска	20,7	0/52	Неподлежащ на оценка	100	100
			спрямо		спрямо	спрямо
			2/63		98,1	93,0
Ниска	25,0	25,0	2/70	Неподлежащ на оценка	100	97,8
			спрямо		спрямо	спрямо
			0/69		100	100
Умерена	24,6	24,6	2/70	0,16 (0,03; 0,70)	97,9	97,9
			спрямо		спрямо	спрямо
			11/67		90,8	73,3
Висока	29,7	29,7	16/84	0,27 (0,15; 0,48)	98,7	79,9
			спрямо		спрямо	спрямо
			39/81		56,1	41,5

* Пълен период на проследяване; NE - Неподлежащ на оценка

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

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

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

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

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

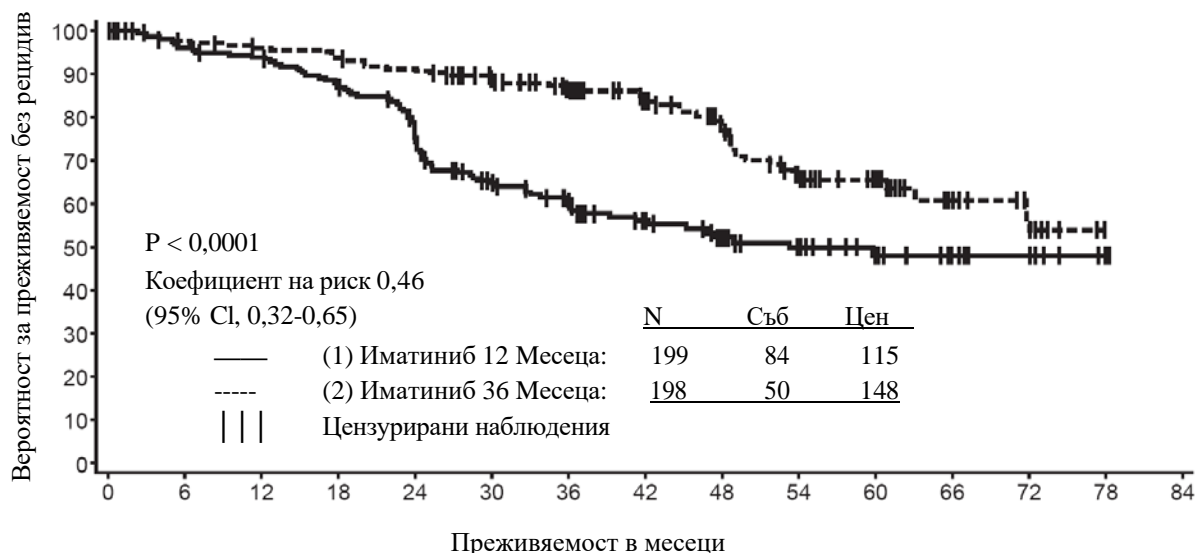
Общият брой смъртни случаи е бил 25 в 12-месечното и 12 в 36-месечното терапевтично рамо.

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

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

	12-месечно терапевтично рамо	36-месечно терапевтично рамо
ПБР%	% (CI)	% (CI)
12 месеца	93,7 (89,2-96,4)	95,9 (91,9-97,9)
24 месеца	75,4 (68,6-81,0)	90,7 (85,6-94,0)
36 месеца	60,1 (52,5-66,9)	86,6 (80,8-90,8)
48 месеца	52,3 (44,0-59,8)	78,3 (70,8-84,1)
60 месеца	47,9 (39,0-56,3)	65,6 (56,1-73,4)
Преживяемост		
36 месеца	94,0 (89,5-96,7)	96,3 (92,4-98,2)
48 месеца	87,9 (81,1-92,3)	95,6 (91,2-97,8)
60 месеца	81,7 (73,0-87,8)	92,0 (85,3-95,7)

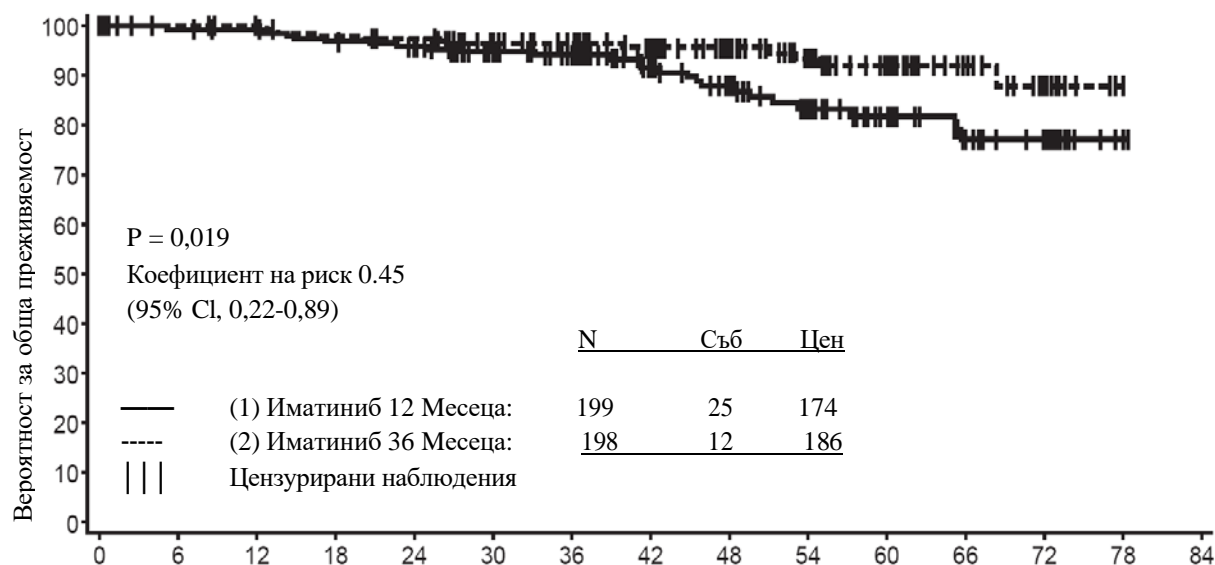
Фигура 1 Оценка по Kaplan-Meier на преживяемостта без рецидив (ИТТ популация)



Изложени на риск: Събития

(1) 199:0 182:8 177:12 163:25 137:46 105:65 88:72 61:77 49:81 36:83 27:84 14:84 10:84 2:84 0:84
(2) 198:0 189:5 184:8 181:11 173:18 152:22 133:25 102:29 82:35 54:46 39:47 21:49 8:50 0:50

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



Изложени на риск: Събития

(1) 199:0 190:2 188:2 183:6 176:8 156:10 140:11 105:14 87:18 64:22 46:23 27:25 20:25 2:25 0:25
(2) 198:0 196:0 192:0 187:4 184:5 164:7 152:7 119:8 100:8 76:10 56:11 31:11 13:12 0:12

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

Клинични проучвания при ДФСП

Проведено е едно отворено, многоцентрово клинично проучване фаза II (проучване B2225) включващо 12 пациенти 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 се съобщава за 6 допълнителни пациенти с ДФСП, лекувани с иматиниб, като тяхната възраст варира от 18 месеца до 49 години. Възрастните пациенти, за които се съобщава в публикуваната литература, са лекувани с 400 mg (4 случая) или 800 mg (1 случай) иматиниб дневно. Педиатричният пациент получава 400 mg/m²/дневно, впоследствие увеличени до 520 mg/m²/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 нейният 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 с доза 50 mg дневно или с дози в диапазона от 400 до 520 mg/m² 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 на иматиниб е 98%. След перорално приложение има голяма вариабилност между пациентите в плазмените нива на AUC на иматиниб в плазмата. При приемането му с храна с високо съдържание на мазнини, степента на абсорбция на иматиниб намалява минимално (11% понижение на C_{max} и удължаване на T_{max} с 1,5h) с леко намаление на AUC (7,4%) в сравнение с прием на гладно. Не е изследван ефектът на предлагаща 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 на 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 кръвообращението (AUC_(0-48h)). 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 съпътстващо приложение (ацетаминофен, ацикловир, алопуририл, амфотерицин, цитарабин, еритромицин, флуконазол, хидроксиурея, норфлоксацин, пеницилин В) единствено еритромицин (IC₅₀ 50 µM) и флуконазол (IC₅₀ 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 на CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4/5. Стойностите на K_i 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 едновременно приеманото лекарство. Иматиниб не повлиява биотрансформацията на 5-флуорурацил, но инхибира метаболизма на паклитаксел в резултат на конкурентното инхибиране на CYP2C8 (K_i=34,7 µM). Тази стойност на K_i е далеч

по-висока от очакваните плазмени нива на иматиниб при пациенти, така че не се очаква взаимодействие при съпътстващото му приложение с 5-флуороурацил или паклитаксел.

Елиминиране

Въз основава на данните за отделяне на съединението(а) след перорален прием на доза маркиран ^{14}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 са метаболити.

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. Увеличението на средната AUC с увеличаване на дозата е линейно и пропорционално в диапазона 25-1 000 mg иматиниб 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.

Фармакокинетика при пациенти с ГИСТ

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

Популационна фармакокинетика

Данните от популационния фармакокинетичен анализ при пациенти с ХМЛ показват, че възрастта оказва 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 и юноши

Както и при възрастни пациенти, така и при деца иматиниб се абсорбира бързо след перорален прием при проучвания фаза I и фаза II. Дозите при деца и юноши от 260 и 340 mg/m²/ден водят до същата експозиция като съответно дозите от 400 mg и 600 mg при възрастни пациенти. Сравняването на AUC₍₀₋₂₄₎ на 8-ия и 1-ия ден при доза 340 mg/m²/ден показва 1,7 пъти кумулиране на лекарството след многократно приложение веднъж дневно.

Въз основа на сборен популационен фармакокинетичен анализ при педиатрични пациенти с хематологични заболявания (ХМЛ, Rh+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/m² веднъж дневно (без да се превишават 400 mg веднъж дневно) или 340 mg/m² 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 чрез 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 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 значима индивидуална вариабилност, 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 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 серумната урея и креатинин. При 13 седмично проучване при плъхове се наблюдава хиперплазия на преходния епител в бъбречната папила и на пикочния мехур при доза ≥ 6 mg/kg без промени в серумните и уринните параметри. При дългосрочно 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 15 mg/kg, което е приблизително една трета от максималната доза при хора 800 mg според телесната повърхност. Лечението води до влошаване на нормално потиснатите маларийни инфекции при тези животни.

Иматиниб не показва генотоксичност при изследването му *in vitro* в бактериална клетъчна култура (тест на Ames), *in vitro* върху клетъчна култура от бозайници (лимфом при мишки), и *in vivo* при микронуклеарен тест при плъхове. Положителни генотоксични ефекти за кластогенност (хромозомни аберации) при иматиниб се наблюдават *in vitro* в клетъчна култура от бозайници (яйчник от китайски хамстер) с метаболитно активиране. Два междинни продукта от производствения процес, които се намират и в крайния продукт, дават положителен тест на Ames за мутации. Единият от тези междинни продукти се позитивира също при теста с миши лимфом.

При проучване по отношение на фертилитета 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 60 mg/kg, която е приблизително равна на максималната клинична доза 800 mg/kg, отнесена към повърхността на тялото. Това не се наблюдава при доза ≤ 20 mg/kg. Редукция на сперматогенезата в лека до умерена степен се наблюдава и при кучета при перорална доза ≥ 30 mg/kg. При женски плъхове, които са третирани с лекарството 14 дни преди чифтосването до б. гестационен ден, не се наблюдава ефект върху куполативната способност или върху броя на бременните женски. При доза 60 mg/kg женските плъхове имат значителна постимплационна фетална загуба и намаление на броя на живите фетуси. Това не се наблюдава при дози ≤ 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 малки, както и на тези, които умират между 0 и 4 ден след раждането, е повишен. При поколение F₁, 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 F₁ не е засегната, но се забелязва, че е повишен броят на резорбции и е намален броят на жизнеспособните фетуси при 45 mg/kg/ден. Нивото на липса на нежелани реакции за майките и за поколение F₁ 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 ≥ 100 mg/kg, които са приблизително равни на максималната клинична доза от 800 mg/ден, отнесена към телесната повърхността. Тератогенните ефекти се изразяват в екзенцефалия или енцефалоцеле, липсващи/редуцирани фронтални и липсващи паритални кости. Тези ефекти не се наблюдават при дози ≤ 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 340 mg/m². 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/m².

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

Папилом/карцином на препуциумна/клиторна 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 и юноши (въз основа на AUC) при 340 mg/m². Нивото без наблюдаван ефект (NOAEL) е 15 mg/kg/ден. Бъбречен аденом/карцином, папилом на пикочния мехур и уретрата, аденокарциноми на тънкото черво, аденоми на паразитовидните 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 и юноши (въз основа на AUC) при 340 mg/m²/ден. Нивото без наблюдаван ефект (NOAEL) е 30 mg/kg/ден.

Все още не са изяснени механизмът и значението при хора на тези находки при проучванията за канцерогеност 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 РН 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

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

Иматиниб Accord 100 mg таблетки

PVC/PVdC/Al или Al/Al блистери

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

Освен това Иматиноб Accord 100 mg таблетки се предлагат и в PVC/PVdC/Al или в Al /Al перфориран блистер с единични дози в опаковки от 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 или 180x1 филмирани таблетки.

Иматиноб Accord 400 mg таблетки

PVC/PVdC/Al или Al/Al блистери.

Опаковки, съдържащи 10, 30 или 90 филмирани таблетки

Освен това Иматиноб Accord 400 mg таблетки се предлагат в PVC/PVdC/Al или в Al /Al перфориран блистер с единични дози 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 S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6^a planta,
08039 Barcelona,
Испания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Иматиноб Accord 100 mg таблетки

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

Иматиноб Accord 400 mg таблетки

EU/1/13/845/009-011
EU/1/13/845/012-014
EU/1/13/845/020-022
EU/1/13/845/023-027

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

Дата на първо разрешаване: 1 юли 2013 г.
Дата на последно подновяване: 19 април 2018 г.

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 Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice,
Poland

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**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

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

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

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

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

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
EU/1/13/845/023-027

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

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

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
EU/1/13/845/028-030

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

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 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 възрастни и деца и юноши 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 (Ph-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 се използва за лечение на възрастни за:

- **Миелодиспластичен синдром/миелолипролиферативни 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 еозинofilна 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.

- **Гастро-интестинални стромални тумори (ГИСТ).** ГИСТ представлява рак на стомаха и червата. Той произлиза от неконтролируемия клетъчен растеж на поддържащите тъкани на тези органи.
- **Дерматофибросаркома протруберанс (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 б).

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 Ви се появят синини, имате кървене, висока температура, умора и обърканост по време на лечението с иматиниб, свържете се с Вашия лекар. Това може да е признак на увреждане на кръвоносните съдове, наречено тромботична микроангиопатия.

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

Възможно е да станете по-чувствителни към слънчевата светлина докато приемате Иматиниб Accord. Важно е да покривате изложените на слънце участъци от кожата и да използвате слънцезащитни продукти с висок слънцезащитен фактор (SPF). Тези предпазни мерки са приложими и при деца.

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 и юноши с ХМЛ. Няма опит при деца и юноши с ХМЛ на възраст под 2 години. Съществува ограничен опит при деца и юноши с Rh-положителна ОЛЛ и много ограничен опит при деца и юноши с МДС/МПЗ, ДФСП, ГИСТ 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 Accord

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 Accord, при едновременен прием. Те могат да засилят или намалят ефекта на Иматиниб Accord като увеличат нежеланите реакции или като направят Иматиниб Accord по-малко ефективен. Иматиниб Accord 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 Accord 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 Accord по време на бременност.
- На жените, които е възможно да забременеят, се препоръчва да използват ефективни методи за предпазване от бременност по време на лечението и в продължение на 15 дни след прекратяване на лечението.
- Не кърмете по време на лечението с Иматиниб Accord и в продължение на 15 дни след прекратяване на лечението, тъй като това може да навреди на Вашето бебе.
- На пациентите, които се притесняват относно фертилитета си, по време на приема на Иматиниб Accord, се препоръчва 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 инструменти или машини, докато не се почувствате отново добре.

3. Как да приемате Иматиниб Accord

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.
- **Ако се лекувате за ГИСТ:**
Началната доза е 400 mg, които се приемат **веднъж** дневно.

При лечение на ХМЛ и ГИСТ, 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 Иматиниб Ассорд трябва да давате на Вашето дете. Количеството на Иматиниб Ассорд ще зависи от състоянието на детето Ви, неговото тегло и височина. Общата дневна доза при деца и юноши 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 дълго да приемате 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 обичайната 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 теглото. Иматиинб Accord 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. Иматиинб Accord 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 примаяване, замаяност или припадъци (признаци на ниско кръвно налягане);
- Гадене, 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 петна по кожата, 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 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 задух, потъмняване на урината (признаци на понижен брой на червените кръвни клетки);
- Болка в очите или влошаване на зрението; кръвоизливи в очите;
- Болка в костите и ставите (признаци на остеонекроза);
- Мехури по кожата или лигавиците (признаци на пемфигус);
- 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;
- 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 кръвене 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);
- Кръвни съсиреци в малките кръвоносни съдове (тромботична микроангиопатия).

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 по време на лечението с Иматиниб Accord или след като сте спрели приема на Иматиниб Accord;
- 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.**

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Болезнени червени бучки по кожата, болка по кожата, зачервяване на кожата (възпаление на мастната тъкан под кожата).
- Кашлица, течащ или запушен нос, усещане за тежест или болка при натиск в областта над очите или от двете страни на носа, запушване на носа, кихане, възпалено гърло със или без главоболие (признаци на инфекция на горните дихателни пътища);
- Силно главоболие, усещане се като пулсираща болка или пулсиращо усещане, обикновено от едната страна на главата и често придружено от гадене, повръщане и чувствителност към светлина или звук (признаци на мигрена);
- Грипоподобни симптоми (инфлуенца);
- Болка или парене при уриниране, повишена телесна температура, болка в слабините или в областта на малкия таз, урина с червеникав или кафяв цвят, или мътна урина (признаци на инфекция на пикочните пътища);
- Болка и подуване в ставите (признаци на артралгия);
- Постоянно усещане на тъга и липса на интерес, което Ви пречи да изпълнявате нормалните си дейности (признаци на депресия);
- Чувство на тревожност и безпокойство заедно с физически симптоми като сърцебиене, изпотяване, треперене, сухота в устата (признаци на тревожност);
- Постоянна нужда от сън/сънливост/прекалено много сън;
- Треперене или треперещи движения (тремор);
- Нарушения на паметта;
- Непреодолимо желание за движение на краката (синдром на неспокойните крака);
- Шум в ушите (напр. звънене, бучене), който няма външен източник (тинитус);
- Високо кръвно налягане (хипертония);

- Оригване;
- Възпаление на устните;
- Затруднено преглъщане;
- Повишено изпотяване;
- Обезцветяване на кожата;
- Чупливи нокти;
- Червени подутини или пъпки с бял връх около корените на косата, вероятно болезнени, придружени от сърбеж или парене (признаци на възпаление на космените фоликули, наричано също фоликулит);
- Кожен обрив с лющене или белене на кожата (ексфолиативен дерматит);
- Уголемяване на гърдите (може да възникне и при мъже и при жени);
- Тъпа болка и/или усещане за тежест в тестисите или долната част на корема, болка по време на уриниране, полов акт или еякулация, кръв в урината (признаци на оток в тестисите);
- Невъзможност за получаване или поддържане на ерекция (еректилна дисфункция);
- Тежка или нередовна менструация;
- Трудност за постигане/поддържане на сексуална възбуда;
- Понижено сексуално желание;
- Болка в зърната;
- Общо неразположение;
- Вирусна инфекция като херпес;
- Болка в долната част на гърба в резултат на бъбречно заболяване;
- По-често уриниране;
- Повишен апетит;
- Болка или парене в горната част на корема и/или гърдите (киселини), гадене, повръщане, връщане на киселини от стомаха в хранопровода, усещане за ситост и подуване, черни изпражнения (признаци на стомашна язва);
- Скованост в ставите и мускулите;
- Отклонения в резултатите от лабораторни изследвания.

Ако някоя от тези реакции Ви засегне в сериозна степен, **информирайте Вашия лекар.**

Редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Обърканост;
- Промяна на цвета на ноктите.

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

- Зачервяване и/или отичане на дланите на ръцете и ходилата на краката, което може да бъде съпроводено от мравучкане или пареща болка;
- Болезнени и/или с мехури кожни лезии;
- 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 Иматиинб Accord

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- За PVC/PVdC/Al блистери
Да не се съхранява над 30°C.
- За Al/Al блистери
Това лекарство 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 Иматиинб Accord

- Активното вещество е иматиинб мезилат.
- Всяка филмирана таблетка 100 mg Иматиинб Accord съдържа 100 mg иматиинб (под формата на мезилат).
- Всяка филмирана таблетка 400 mg Иматиинб Accord съдържа 400 mg иматиинб (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 Иматиинб Accord и какво съдържа опаковката

Иматиинб 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.

Иматиинб 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.

Иматиинб 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, Иматиинб Accord 100 mg таблетки се предлагат и в перфорирани блистери с единични дози (PVC/PVdC/Al или Alu/Alu), съдържащи 30x1, 60x1, 90x1, 120x1 или 180x1 филмирани таблетки.

Иматиинб 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, Иматиниб Accord 400 mg таблетки се предлагат в перфорирани блистери с единични дози (PVC/PVdC/Al или Alu/Alu), съдържащи 30x1, 60x1 или 90x1 филмирани таблетки.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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>