

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

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Иматиниб medac 100 mg твърди капсули

Иматиниб medac 400 mg твърди капсули

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Иматиниб medac 100 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg иматиниб (imatinib) (под формата на мезилат).

Иматиниб medac 400 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 400 mg иматиниб (imatinib) (под формата на мезилат).

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Иматиниб medac 100 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 12,518 mg лактоза монохидрат.

Иматиниб medac 400 mg твърди капсули

Всяка твърда капсула съдържа 50,072 mg лактоза монохидрат.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула

Иматиниб medac 100 mg твърди капсули

Твърди капсули с размер “3” с оранжеви на цвят тяло и капаче.

Иматиниб medac 400 mg твърди капсули

Твърди капсули с размер “00” и карамелени на цвят тяло и капаче.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Иматиниб medac е показан за лечение на:

- педиатрични пациенти с новодиагностицирана, положителна за Филадельфийската хромозома (bcr-abl) (Ph<sup>+</sup>) хронична миелоидна левкемия (ХМЛ), при които костно-мозъчната трансплантация не се разглежда като първа линия лечение;
- педиатрични пациенти с Ph<sup>+</sup> ХМЛ в хронична фаза след неуспех от лечението с интерферон-алфа, или във фаза на акцелерация;
- възрастни и педиатрични пациенти с Ph<sup>+</sup> ХМЛ в бластна криза;
- възрастни и педиатрични пациенти с новодиагностицирана положителна за Филадельфийска хромозома остра лимфобластна левкемия (Ph<sup>+</sup> ОЛЛ) заедно с химиотерапия;
- възрастни пациенти с рецидив или рефрактерна Ph<sup>+</sup> ОЛЛ като монотерапия;
- възрастни пациенти с миелодиспластичен синдром/миелопролиферативни заболявания (МДС/МПЗ), свързани с генни пренареждания на рецептора на тромбоцитния растежен фактор (PDGFR);
- възрастни пациенти с напреднал хиперезинофилен синдром (ХЕС) и/или хронична еозинофилна левкемия (ХЕЛ) с генни пренареждания на FIP1L1-PDGFR $\alpha$ ;

- възрастни пациенти с неподлежащ на резекция дерматофибросарком протрубранс (ДФСП) и възрастни пациенти с рекурентни и/или метастатични ДФСП, които не са подходящи за хирургично лечение.

Ефектът на иматиниб върху резултата от трансплантацията на костен мозък не е установен.

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

За дози от 400 mg и повече (вж. препоръките за дозиране по-долу) се предлага капсула от 400 mg (неделима).

Предписаната доза трябва да се прилага перорално с храна и голяма чаша вода, за да се сведе до минимум рискът от дразнене на гастроинтестиналния тракт. Дозите 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.

За пациентите, които не могат да преглътнат капсулите (напр. педиатрични пациенти), съдържанието им може да се диспергира в чаша негазирана минерална вода или ябълков сок.

### Дозировка при ХМЛ при възрастни пациенти

При възрастни пациенти в бластна криза препоръчителната дозировка на иматиниб е 600 mg/ден. Бластната криза се дефинира като бласти  $\geq 30\%$  в кръвта или костния мозък или екстрamedуларно 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 600 mg до максимум 800 mg (давани като 400 mg два пъти дневно) при пациенти във фаза на 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 педиатрични пациенти

Дозирането при педиатрични пациенти трябва да се основава на площта на телесната повърхност (mg/m<sup>2</sup>). Препоръчва се доза от 340 mg/m<sup>2</sup> дневно за педиатрични пациенти в хронична фаза на ХМЛ и във фаза на акцелерация на ХМЛ (не трябва да превишава общата доза от 800 mg). Фазата на акцелерация е междинна фаза между хроничната фаза и настъпването на бластната криза; тя се смята за първата проява на резистентност към терапията. Лечението може да се прилага като еднократна дневна доза или като алтернатива дневната доза

да се раздели на два приема – един сутрин и един вечер. Препоръката за дозата понастоящем се основава на малък брой педиатрични пациенти (вж. точки 5.1 и 5.2). Липсва опит с лечението на деца под 2 годишна възраст.

Увеличаване на дозата от 340 mg/m<sup>2</sup> дневно до 570 mg/m<sup>2</sup> дневно (не трябва да превишава общата доза от 800 mg) може да бъде обсъждано при 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 mg/ден при възрастни пациенти с Ph+ ОЛЛ. Хематолозите, експерти в лечението на това заболяване, трябва да проследяват терапията във всичките ѝ фази.

Схема на лечение: Въз основа на наличните данни е показано, че иматиниб е ефикасен и безопасен, когато е прилаган в дози от 600 mg/ден в комбинация с химиотерапия във фазата на индукция, фазите на консолидация и поддържане на химиотерапията (вж. точка 5.1) при пациенти 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 е дал по-добри резултати.

При възрастни пациенти с рецидив или рефрактерна Ph+ ОЛЛ монотерапията с иматиниб от 600 mg/ден може да бъде прилагана до настъпване на прогресия на заболяването.

#### Дозировка при Ph+ ОЛЛ при деца

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

#### Дозировка при МДС/МПЗ при възрастни пациенти

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

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

#### Дозировка при ХЕС/ХЕЛ при възрастни пациенти

Препоръчителната доза иматиниб е 100 mg/ден при 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 приДФСП при възрастни пациенти

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

#### Промяна на дозата при нежелани реакции за всички показания при възрастни и педиатрични пациенти

##### *Нехематологични нежелани реакции*

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

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

При възрастни дозата трябва да се намали от 400 mg на 300 mg или от 600 mg на 400 mg, или от 800 mg на 600 mg, а при педиатрични пациенти от 340 mg на 260 mg/m<sup>2</sup>/ден.

#### *Хематологични нежелани реакции*

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

Промени в дозата при неутропения и тромбоцитопения:

Терапевтично показание	Токсичност при неутропения и тромбоцитопения	Промяна на дозировката
ХЕС/ХЕЛ (начална доза 100 mg)	АБН < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Прекратете приема на иматиниб до АБН ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l и тромбоцити ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Възобновете лечението с иматиниб, започвайки от предишната доза (т.е. тази преди сериозна нежелана лекарствена реакция).</li> </ol>
Хронична фаза на ХМЛ, МДС/МПЗ (начална доза 400 mg) ХЕС/ХЕЛ (в доза от 400 mg)	АБН < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Прекратете приема на иматиниб до АБН ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l и тромбоцити ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Възобновете лечението с иматиниб с предишната доза (т.е. преди тежката нежелана реакция).</li> <li>3. В случай на повторно понижаване на АБН &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l и/или тромбоцити &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с намалена доза от 300 mg.</li> </ol>
Хронична фаза на ХМЛ в детска възраст (в доза от 340 mg/m <sup>2</sup> )	АБН < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l и/или тромбоцити < 50 x 10 <sup>9</sup> /l	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Прекратете приема на иматиниб до АБН ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/l и тромбоцити ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/l.</li> <li>2. Възобновете лечението с иматиниб с предишната доза (т.е. преди тежката нежелана реакция).</li> <li>3. В случай на повторно понижаване на АБН &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/l и/или тромбоцити &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/l, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с намалена доза от 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>

Фаза на акселерация на ХМЛ и бластна криза и Rh+ ОЛЛ (начална доза 600 mg)	<sup>a</sup> АБН < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /л и/или тромбоцити < 10 x 10 <sup>9</sup> /л	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия).</li> <li>2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на иматиниб до 400 mg.</li> <li>3. Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, понижете допълнително дозата до 300 mg.</li> <li>4. Ако цитопенията персистира в продължение на 4 седмици и все още не е свързана с левкемията, прекратете приложението на иматиниб до АБН ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/л и тромбоцити ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/л и след това възобновете лечението с 300 mg.</li> </ol>
Фаза на акселерация на ХМЛ и бластна криза в детска възраст (начална доза 340 mg/m <sup>2</sup> )	<sup>a</sup> АБН < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /л и/или тромбоцити < 10 x 10 <sup>9</sup> /л	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Проверете дали цитопенията е свързана с левкемията (костно-мозъчна аспирация или биопсия).</li> <li>2. Ако цитопенията не е свързана с левкемията, понижете дозата на иматиниб до 260 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>3. Ако цитопенията персистира в продължение на 2 седмици, понижете допълнително дозата до 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> <li>4. Ако цитопенията персистира в продължение на 4 седмици и все още не е свързана с левкемията, прекратете приложението на иматиниб до АБН ≥ 1 x 10<sup>9</sup>/л и тромбоцити ≥ 20 x 10<sup>9</sup>/л и след това възобновете лечението с 200 mg/m<sup>2</sup>.</li> </ol>
ДФСП (в доза от 800 mg)	АБН < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /л и/или тромбоцити < 50 x 10 <sup>9</sup> /л	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Прекратете приема на иматиниб до АБН ≥ 1,5 x 10<sup>9</sup>/л и тромбоцити ≥ 75 x 10<sup>9</sup>/л.</li> <li>2. Възобновете лечението с иматиниб с 600 mg.</li> <li>3. В случай на повторно понижение на АБН &lt; 1,0 x 10<sup>9</sup>/л и/или тромбоцити &lt; 50 x 10<sup>9</sup>/л, повторете стъпка 1 и възобновете лечението с иматиниб с намалена доза от 400 mg.</li> </ol>
<p>АБН = абсолютен брой на неутрофилите  <sup>a</sup> поява след поне 1 месец лечение</p>		

#### Специални популации

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

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

*Чернодробна недостатъчност:* Иматиниб се метаболизира основно през 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:

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

ULN = горна граница на нормата за лечебното заведение

AST = аспартат-аминотрансфераза

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

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

#### Начин на приложение

Предписаната доза трябва да се прилага перорално с храна и голяма чаша вода, за да се сведе до минимум рискът от дразнене на гастроинтестиналния тракт. Дозите 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.

За пациентите, които не могат да преглътнат капсулите, съдържанието им може да се диспергира в чаша негазирана минерална вода или ябълков сок.

### **4.3 Противопоказания**

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

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Когато иматиниб се прилага съвместно с други лекарствени продукти съществува възможност за лекарствени взаимодействия. Необходимо е повишено внимание при прием на иматиниб с протеазни инхибитори, противогъбични азоли, някои макролиди (вж. точка 4.5), СYP3A4 субстрати с тесен терапевтичен прозорец (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролimus, ерготамин, диерготамин, фентанил, афентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел, хинидин) или варфарин и други кумаринови производни (вж. точка 4.5).

Съвместната употреба на иматиниб и лекарствени продукти, които са индуктори на СYP3A4 (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 рискът от терапевтичен неуспех. Затова трябва да се избягва съвместната употреба на мощни индуктори на СYP3A4 и иматиниб (вж. точка 4.5).

### Хипотиреоидизъм

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

### Хепатотоксичност

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

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

### Реактивация на хепатит В

Наблюдавана е реактивация на хепатит В при пациенти, които са хронични носители на този вирус, след като приемат BCR-ABL тирозинкиназни инхибитори. В някои случаи настъпва остра чернодробна недостатъчност или фулминантен хепатит, водещ до чернодробна трансплантация или фатален изход.

Преди да започнат лечение с иматиниб, пациентите трябва да бъдат изследвани за HBV инфекция. Преди да започнат лечение, пациентите с позитивна серология за хепатит В (включително тези с активно заболяване) и пациенти, които са положителни за HBV инфекция по време на лечение, трябва да бъдат консултарани със специалисти в лечението на хепатит В. Носителите на HBV, които имат нужда от лечение с иматиниб, трябва да бъдат внимателно проследявани за признаци и симптоми на активна HBV инфекция по време на лечението и няколко месеца след края на лечението (вж. точка 4.8).

### Задръжка на течности

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

### Пациенти със сърдечно заболяване

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

При пациенти с хиперезинофилен синдром (ХЕС) с окултна инфилтрация на ХЕС клетки в миокарда изолирани случаи на кардиогенен шок/левокамерна дисфункция са били свързвани с ХЕС клетъчна дегрануляция при започването на лечение с иматиниб. Докладваното



състояние е било обратимо при системно приложение на кортикостероиди, циркулаторни поддържащи мерки и временно спиране на иматиниб. Тъй като сърдечно-съдови нежелани реакции се докладват не често при иматиниб, преди започване на лечението трябва да се направи внимателна оценка на съотношението полза/риск на терапията с иматиниб при ХЕС/ХЕЛ популацията.

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

#### Гастроинтестинален кръвоизлив

В проучване при пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ се съобщават както гастроинтестинални, така и вътретуморни кръвоизливи (вж. точка 4.8). Въз основа на наличните данни не се установяват предразполагащи фактори (напр. размер на тумора, разположение на тумора и коагулационни нарушения), които да излагат пациентите с ГИСТ на по-висок риск от 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 Imatinib medac.

#### Синдром на туморен лизис

Поради възможността за възникване на синдром на туморен лизис (СТЛ) се препоръчва коригиране на клинично значимата дехидратация и високите нива на пикочна киселина преди започване на лечението с иматиниб (вж. точка 4.8).

#### Лабораторни изследвания

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

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

#### Педиатрична популация

Има съобщения за случаи на изоставане в растежа при деца и подрастващи, приемащи иматиниб. 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 педиатричните пациенти на лечение с иматиниб (вж. точка 4.8).

#### Лактоза

Иматиниб medac съдържа лактоза. Пациенти с редките наследствени проблеми на галактозна непоносимост, Ларр лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

### **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 включително 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, когато иматиниб се прилага с инхибитори на групата на 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 растението *Hypericum perforatum*, известно още като жълт кантарион), могат значително да понижат експозицията на иматиниб, като така е възможно да повишат риска от неуспех от терапията. Предварителното прилагане на многократни дози рифампицин 600 mg, последвано от единична доза от 400 mg иматиниб, води до понижаване на  $C_{max}$  и AUC<sub>(0-∞)</sub> с поне 54 % и 74 % от съответните стойности без лечение с рифампицин. Подобни резултати са наблюдавани при пациенти с малигнен глиом, които са лекувани с иматиниб по време на приема на ензим-индуциращи антиепилептични лекарствени продукти (ЕИАЛП) като карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин. Плазмената AUC за иматиниб се понижава с 73 % в сравнение с пациентите, които не приемат ЕИАЛП. 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 внимателно поведение, ако иматиниб се прилага със субстрати на СYP3A4 с тесен терапевтичен прозорец (напр. циклоспорин, пимозид, такролимус, сиролимус, ерготамин, диерготамин, фентанил, афентанил, терфенадин, бортезомиб, доцетаксел и хинидин). Иматиниб може да повиши плазмените концентрации на други метаболизиращи от СYP3A4 лекарства

(напр. триазолови бензодиазипини, калциеви антагонисти от дихидропиридинов тип, определени инхибитори на НМГ-СоА 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 дозировката, когато иматиниб се приема едновременно с СYP2D6 субстрати, но все пак е необходимо повишено внимание при СYP2D6 субстрати с малка терапевтична ширина, като метопролол. Трябва да се помисли за клинично наблюдение, когато иматиниб се прилага на пациенти, лекувани с метопролол.

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

Следователно трябва да се подхожда 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). Все пак, понастоящем не е известен механизмът на наблюдаваното взаимодействие. Препоръчва се повишено внимание при тироидектомирани пациенти, получаващи левотироксин и иматиниб.

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 с други химиотерапевтични средства изисква специални предпазни мерки.

#### Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фергилитет, бременност и кърмене**

#### Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да използват ефективна контрацепция по време на лечението.

#### Бременност

Има ограничени данни за употребата на иматиниб при бременни жени. Има постмаркетингови съобщения за спонтанни аборти и вродени аномалии при новородени от жени, които са приемали Imatinib medac 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 човешкото мляко. Установено е, че съотношението кърма:плазма, проучено при една пациентка, е 0,5 за иматиниб и 0,9 за метаболитите му, което предполага по-високо разпределение на метаболитите в кърмата. Като се има предвид общата концентрация на иматиниб и метаболитите му и максималния дневен прием на кърма от кърмачета, би могло да се очаква, че общата експозиция ще е ниска (~10 % от терапевтичната доза). Независимо от това, тъй като ефектите от експозицията на кърмачето на ниски дози иматиниб не са известни, жени, които приемат иматиниб, не трябва да кърмят.

### Фертилитет

При неклинични проучвания фертилитетът при мъжки и женски плъхове не е засегнат (вж. точка 5.3). Не са провеждани проучвания при пациенти, приемащи иматиниб, във връзка с повлияването на фертилитета и гаметогенезата. Пациентите, лекувани с иматиниб, които се притесняват за своя фертилитет, трябва да се консултират с техния лекуващ 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**

### Резюме на профила на безопасност

Пациенти в напреднали стадии на злокачествени заболявания могат да имат многобройни припокриващи се медицински състояния, което затруднява оценката на причинно-следствената връзка за нежеланите реакции поради разнообразието на симптоми, свързани с основното заболяване, неговата прогресия и съвместното приложение на множество лекарствени продукти.

В хода на клиничните проучвания при ХМЛ преустановяване на приема на изследователския лекарствен продукт поради нежелани лекарствени реакции, свързани с лечението, 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 изследователския лекарствен продукт е спряно при 4 % от пациентите поради нежелани лекарствени реакции, свързани с лечението.

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 източникът на гастроинтестиналното кървене (вж. точка 4.4). Гастроинтестиналното и туморното кървене могат да бъдат сериозни и понякога фатални. Най-често съобщаваните ( $\geq 10\%$ ) нежелани лекарствени реакции, свързани с лечението, са леко гадене, повръщане, диария, коремна болка, умора, миалгия, мускулни крампи и обрив. Повърхностните отоци са обичайна находка във всички проучвания и са предимно периорбитални или на долните крайници. Тези отоци обаче рядко са тежки и могат да се овладеят с диуретици, други поддържащи мерки или чрез намаляване на дозата на иматиниб.

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

Разнообразни нежелани реакции като плеврален излив, асцит, белодробен оток и бързо повишаване на теглото със или без повърхностни отоци могат общо да се опишат като “задръжка на течности”. Тези реакции могат да се лекуват обикновено чрез временно спиране на иматиниб и с диуретици и други подходящи поддържащи лечебни мерки. Въпреки това, някои от тези реакции могат да са опасни или животозастрашаващи и няколко пациенти с бластна криза са починали с утежнена клинична анамнеза за плеврални изливи, застойна сърдечна недостатъчност и бъбречна недостатъчност.

Липсват специални находки по отношение на безопасността при педиатричните клинични проучвания.

#### Табличен списък на нежеланите реакции

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

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват по ред на честотата, като се започва с най-честите.

Нежеланите реакции и честотата им са съобщени в Таблица 1.

**Таблица 1 Таблично обобщение на нежеланите реакции**

<b>Инфекции и инфестации</b>	
<i>Нечести:</i>	Херпес зостер, херпес симплекс, назофарингит, пневмония <sup>1</sup> , синусит, целулит, инфекции на горните дихателни пътища, грип, инфекции на пикочните пътища, гастроентерит, сепсис
<i>Редки:</i>	Гъбични инфекции
<i>С неизвестна честота:</i>	Реактивация на хепатит В*
<b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)</b>	
<i>Редки:</i>	Синдром на туморен лизис
<i>С неизвестна честота:</i>	Туморна хеморагия/ туморна некроза*
<b>Нарушения на имунната система</b>	
<i>С неизвестна честота:</i>	Анафилактичен шок*
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	
<i>Много чести:</i>	Неутропения, тромбоцитопения, анемия
<i>Чести:</i>	Панцитопения, фебрилна неутропения
<i>Нечести:</i>	Тромбоцитемия, лимфопения, попискване на костния мозък, еозинофилия, лимфаденопатия
<i>Редки:</i>	Хемолитична анемия

<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
<i>Чести:</i>	Анорексия
<i>Нечести:</i>	Хипокалиемия, повишен апетит, хипофосфатемия, понижен апетит, дехидратация, подагра, хиперурикемия, хиперкалциемия, хипергликемия, хипонатриемия
<i>Редки:</i>	Хиперкалиемия, хипомагнезиемия
<b>Психични нарушения</b>	
<i>Чести:</i>	Безсъние
<i>Нечести:</i>	Депресия, понижено либидо, тревожност
<i>Редки:</i>	Обърканост
<b>Нарушения на нервната система</b>	
<i>Много чести:</i>	Главоболие <sup>2</sup>
<i>Чести:</i>	Замаяност, парестезия, нарушения във вкуса, хипоестезия
<i>Нечести:</i>	Мигрена, сомнолентност, синкоп, периферна невропатия, нарушения на паметта, ишиас, синдром на неспокойните крака, тремор, мозъчен кръвоизлив
<i>Редки:</i>	Повишено вътречерепно налягане, гърчове, неврит на n. opticus
<i>С неизвестна честота:</i>	Церебрален оток*
<b>Нарушения на очите</b>	
<i>Чести:</i>	Оток на клепачите, повишено съззене, конюнктивални кръвоизливи, конюнктивит, сухота на очите, замъглено виждане
<i>Нечести:</i>	Очно дразнене, болка в очите, орбитален оток, кръвоизлив на склерата, кръвоизлив на ретината, блефарит, оток на макулата
<i>Редки:</i>	Катаракта, глаукома, оток на папилата
<i>С неизвестна честота:</i>	Витреална хеморагия*
<b>Нарушения на ухото и лабиринта</b>	
<i>Нечести:</i>	Световъртеж, тинитус, загуба на слуха
<b>Сърдечни нарушения</b>	
<i>Нечести:</i>	Сърцебиене, тахикардия, застойна сърдечна недостатъчност <sup>3</sup> , белодробен оток
<i>Редки:</i>	Аритмия, предсърдно мъждене, сърдечен арест, инфаркт на миокарда, ангина пекторис, перикарден излив
<i>С неизвестна честота:</i>	Перикардит*, сърдечна тампонада*
<b>Съдови нарушения<sup>4</sup></b>	
<i>Чести:</i>	Зачервяване, хеморагия
<i>Нечести:</i>	Хипертония, хематом, субдурален хематом, студени крайници, хипотония, феномен на Raynaud
<i>С неизвестна честота:</i>	Тромбоза/емболизъм*
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
<i>Чести:</i>	Диспнея, епистаксис, кашлица
<i>Нечести:</i>	Плеврален излив <sup>5</sup> , фаринголарингеална болка, фарингит
<i>Редки:</i>	Плеврална болка, белодробна фиброза, белодробна хипертония, белодробен кръвоизлив
<i>С неизвестна честота:</i>	Остра дихателна недостатъчност <sup>11*</sup> , интерстициална белодробна болест <sup>6</sup>
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
<i>Много чести:</i>	Гадене, диария, повръщане, диспепсия, коремна болка <sup>6</sup>
<i>Чести:</i>	Флатуленция, подуване на корема, гастроезофагеален рефлукс, констипация, сухота в устата, гастрит

<i>Нечести:</i>	Стоматит, разязвявания в устната кухина, стомашно-чревен кръвоизлив <sup>7</sup> , оригване, мелена, езофагит, асцит, стомашна язва, хематемеза, хейлит, дисфагия, панкреатит
<i>Редки:</i>	Колит, илеит, възпалително заболяване на червата
<i>С неизвестна честота:</i>	Илеус/интестинална обструкция*, гастроинтестинална перфорация*, дивертикулит*, стомашна антрална съдова ектазия (GAVE)*
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>	
<i>Чести:</i>	Повишени чернодробни ензими
<i>Нечести:</i>	Хипербилирубинемия, хепатит, иктер
<i>Редки:</i>	Чернодробна недостатъчност <sup>8</sup> , чернодробна некроза
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
<i>Много чести:</i>	Периорбитален оток, дерматит/екзема/обрив
<i>Чести:</i>	Пруритус, оток на лицето, суха кожа, еритем, алопеция, нощни изпотявания, реакция на фоточувствителност
<i>Нечести:</i>	Пустулозен обрив, контузия, повишено изпотяване, уртикария, екхимоза, повишена склонност към насиняване, хипотрихоза, кожна хипопигментация, ексфолиативен дерматит, увреждане на ноктите, фоликулит, петехии, псориазис, пурпура, кожна хиперпигментация, булозни ерупции
<i>Редки:</i>	Остра фебрилна неутрофилна дерматоза (синдром на Sweet), промяна на цвета на ноктите, ангиоедем, везикулозен обрив, еритема мултиформе, левкоцитокластичен васкулит, синдром на Stevens-Johnson, остра генерализирана екзантематозна пустулоза (AGEP)
<i>С неизвестна честота:</i>	Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия*, лихеноидна кератоза*, лихен планус*, токсична епидермална некролиза*, лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)*
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	
<i>Много чести:</i>	Мускулни спазми и крампи, мускулно-скелетна болка, включително миалгия <sup>9</sup> , артралгия, болка в костите <sup>10</sup>
<i>Чести:</i>	Оток на ставите
<i>Нечести:</i>	Ставна и мускулна скованост
<i>Редки:</i>	Мускулна слабост, артрит, рабдомиолиза/миопатия
<i>С неизвестна честота:</i>	Аваскуларна некроза/некроза на бедрената кост*, изоставане в растежа при деца*
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
<i>Нечести:</i>	Бъбречна болка, хематурия, остра бъбречна недостатъчност, повишена честота на уриниране
<i>С неизвестна честота:</i>	Хронична бъбречна недостатъчност
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
<i>Нечести:</i>	Гинекомастия, еректилна дисфункция, менорагия, нередовна менструация, сексуална дисфункция, болка в гърдното зърно, уголемяване на млечната жлеза, скротален оток
<i>Редки:</i>	Хеморагичен корпус лутеум/хеморагична овариална киста
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
<i>Много чести:</i>	Задръжка на течности и оток, умора
<i>Чести:</i>	Слабост, пирексия, аназарка, втрисане, скованост
<i>Нечести:</i>	Болка в гърдите, прималяване

<b>Изследвания</b>	
<i>Много често:</i>	Повишаване на телесното тегло
<i>Често:</i>	Понижаване на телесното тегло
<i>Нечесто:</i>	Повишен креатинин в кръвта, повишение на креатинин фосфокиназата в кръвта, повишение на лактат дехидрогеназата в кръвта, повишаване на алкалната фосфатаза в кръвта
<i>Редки:</i>	Повишение на амилазата в кръвта

\* Тези видове реакции са били съобщени предимно по време на постмаркетинговия опит с Imatinib medac. 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 ГИСТ. Трансформираната ХМЛ е етапът на заболяването след неговата прогресия от хронична фаза до фаза на акцелерация (АР) или бластна криза (BC).
- 2) Главоболието е най-често при пациенти с ГИСТ.
- 3) Въз основа на пациенто-годините сърдечните събития, включително застойната сърдечна недостатъчност, са наблюдавани по-често при пациенти с трансформирана ХМЛ, отколкото при пациенти с хронична ХМЛ.
- 4) Зачервяването е най-често при пациентите с ГИСТ, а кървенето (хематом, хеморагия) е най-често при пациенти с ГИСТ и при пациенти с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-АР и ХМЛ-BC).
- 5) Плеврални изливи са съобщавани по-често при пациенти с ГИСТ и при пациенти с трансформирана ХМЛ (ХМЛ-АР и ХМЛ-BC), отколкото при пациенти с хронична ХМЛ.
- 6+7) Коремна болка и стомашно-чревен кръвоизлив са наблюдавани най-често при пациенти с ГИСТ.
- 8) Съобщени са няколко фатални случая на чернодробна недостатъчност и чернодробна некроза.
- 9) Мускулно-скелетна болка по време на лечението с иматиниб или след преустановяването му е наблюдавана по време на постмаркетинговия период.
- 10) Мускулно-скелетна болка и свързани с нея нежелани събития са наблюдавани по-често при пациенти с ХМЛ, отколкото при пациенти с ГИСТ.
- 11) Фатални случаи са съобщавани при пациенти с напреднало заболяване, сериозни инфекции, тежка неутропения и други сериозни придружаващи заболявания.

Описание на избрани нежелани реакции:

Съобщена е реактивация на хепатит В във връзка с BCR-ABL тирозинкиназните инхибитори (ТКИ). В някои случаи настъпва остра чернодробна недостатъчност или фулминантен хепатит, водещ до чернодробна трансплантация или фатален изход (вж. точка 4.4).

#### Отклонения в лабораторните изследвания

##### *Хематология*

Цитопениите при ХМЛ, особено неутропения и тромбоцитопения, са постоянна находка във всички проучвания, с предполагаемо по-висока честота при по-високи дози  $\geq 750$  (фаза I проучване). Появата на цитопениите обаче е също така в ясна зависимост от стадия на заболяването. Честота на неутропениите степен 3 или 4 ( $ABN < 1,0 \times 10^9/l$ ) и тромбоцитопениите (брой на тромбоцитите  $< 50 \times 10^9/l$ ) 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 % неутропени и 8,9 % тромбоцитопении). При новодиагностицирана хронична фаза на ХМЛ неутропения степен 4 ( $ABN < 0,5 \times 10^9/l$ ) и тромбоцитопения (брой на тромбоцитите  $< 10 \times 10^9/l$ ) се



наблюдават съответно при 3,6 % и < 1 % от пациентите. Медианата на продължителност 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 редуциране на дозата или преустановяване на лечението с иматиниб, но в редки случаи може да се стигне до окончателно спиране на лечението.

При педиатрични пациенти с ХМЛ най-често наблюдаваните прояви на токсичност са цитопении степен 3 или 4, включващи неутропения, тромбоцитопения и анемия. Като цяло те настъпват през първите няколко месеца от лечението.

В проучване при пациенти с неподлежащи на резекция и/или метастатични ГИСТ степен 3 и 4 анемия се съобщава съответно при 5,4 % и 0,7 % от пациентите и може би е свързана с гастроинтестиналното или вътретуморното кървене при някои от тези пациенти. Неутропения степен 3 и 4 се наблюдава съответно при 7,5 % и 2,7 % от пациентите, а степен 3 тромбоцитопения при 0,7 % от пациентите. Нито един от пациентите не развива степен 4 тромбоцитопения. Понижението на общия брой на левкоцитите и неутрофилите се проявява главно през първите шест седмици на лечението със стойности, задържащи се относително стабилни след това.

#### *Биохимия*

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

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

#### 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 били докладвани спонтанно и в литературата.

В случай на предозиране пациентът трябва да бъде наблюдаван и да му се прилага съответното симптоматично лечение. Обикновено съобщените крайни резултати при тези случаи са “повлиял се” или “възстановен”. Събитията, които са били съобщавани при различните дозови интервали, са както следва:

#### Възрастна популация

1 200 mg до 1 600 mg (продължителността варира между 1 до 10 дни): гадене, повръщане, диария, обрив, еритем, едем, подуване, умора, мускулни спазми, тромбоцитопения, панцитопения, коремна болка, главоболие, понижен апетит.

1 800 mg до 3 200 mg (до 3200 mg на ден са прилагани в продължение на 6 дни): слабост, миалгия, повишаване на креатин фосфокиназата, повишаване на билирубина, стомашно-чревна болка.

6 400 mg (еднократна доза): в литературата има съобщен един случай на пациент, който е бил с гадене, повръщане, коремна болка, пирексия, подуване на лицето, намаляване на броя на неутрофилите, повишаване на трансминазите.

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

#### Педиатрична популация

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

В случай на предозиране, пациентът трябва да се наблюдава и да се проведе необходимото поддържащо лечение.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: протеин киназен инхибитор, АТС код: L01XE01

#### Механизъм на действие

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

#### Фармакодинамични ефекти

Иматиниб е протеинкиназен инхибитор, който мощно инхибира Vcr-Abl тирозин киназата на *in vitro*, клетъчно и *in vivo* ниво. Съединението избирателно инхибира пролиферацията и предизвиква апоптоза в Vcr-Abl положителни клетъчни линии, както и на свежи левкемични клетки от пациенти с положителна за Филадельфийска хромозома ХМЛ и от пациенти с ОЛЛ.

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

Иматиниб е също така инхибитор на рецепторните тирозин кинази за тромбоцитния растежен фактор (PDGF), PDGF-R и стволклетъчния фактор (SCF), c-Kit, и така инхибира медираните от PDGF и SCF клетъчни събития. В патогенезата на МДС/МПЗ, ХЕС/ХЕЛ и ДФСП са включени конститутивно активиране на PDGF рецептора или Abl протеин тирозин киназите в резултат на дифузия до различни свързващи протеини или конститутивна продукция на PDGF. Иматиниб инхибира клетъчната пролиферация и сигнализиране, стимулирани от нарушената регулация на PDGFR и Abl киназна активност.

#### Клинични проучвания при хронична миелоидна левкемия

Ефективността на иматиниб се основава на цялостния хематологичен и цитогенетичен отговор и преживяемостта без прогресия. Няма контролирани проучвания, които да показват клинична полза, изразена като подобрене в свързаните с болестта симптоми или удължена преживяемост.

Проведено е едно голямо международно, открито, неконтролирано проучване във фаза II при пациенти с напреднала, положителна за Филадельфийска хромозома (Ph+) ХМЛ във фазата на бластна криза на заболяването. При клиничното проучване 38 % от пациентите са били  $\geq 60$  години и 12 % от тях са били  $\geq 70$  години.

Освен това при педиатрични пациенти са проведени две проучвания във фаза I и едно във фаза II.

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

Първичната променлива за ефикасност е честотата на хематологичен отговор, докладван 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. 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 %,  $p = 0,0220$ ). Текущо изчислената медиана на преживяемост на предварително нелекуваните и лекуваните пациенти е съответно 7,7 и 4,7 месеца.

**Таблица 2 Отговор при проучването на ХМЛ при възрастни**

	Проучване 0102 Данни от 38 месеца Миелобластна криза (n = 260)
	% на пациентите (ДИ <sub>95</sub> %)
Хематологичен отговор <sup>1</sup>	31 % (25,2–36,8)
Пълен хематологичен отговор (ПХО)	8 %
Без данни за левкемия (БДЛ)	5 %
Връщане към хронична фаза (ПХФ)	18 %
Голям цитогенетичен отговор <sup>2</sup>	15 % (11,2–20,4)
Пълен (Потвърден <sup>3</sup> ) [95 % ДИ]	7 % (2 %) [0,6–4,4]
Частичен	8 %
<p><b><sup>1</sup>Критерии за хематологичен отговор ( всички отговори трябва се потвърдят след <math>\geq 4</math> седмици):</b>  ПХО: В проучване 0102 [АБН <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>, тромбоцити <math>\geq 100 \times 10^9/l</math>, без бласти в кръвта, КМ бласти <math>&lt; 5</math> % и без екстрамедуларно засягане]  БДЛ: Същите критерии както за ПХО, но АБН <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math> и тромбоцити <math>\geq 20 \times 10^9/l</math>  ПХФ: <math>&lt; 15</math> % бласти в КМ и ПК, <math>&lt; 30</math> % бласти + промиелоцити в КМ и ПК, <math>&lt; 20</math> % базофили в ПК, без друго екстрамедуларно засягане освен слезка и черен дроб.  КМ = костен мозък, ПК = периферна кръв</p> <p><b><sup>2</sup>Критерии за цитогенетичен отговор:</b>  Големият отговор съчетава едновременно пълния (0 % Ph+ метафазни пластинки) и частичния (1-35 %) отговори</p> <p><sup>3</sup>Пълният цитогенетичен отговор, потвърден от второ цитогенетично изследване на костен мозък, извършено най-малко един месец след първоначалното изследване на костния</p>	

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

*Педиатрични пациенти:* Общо 26 пациенти на възраст < 18 години в хронична фаза на ХМЛ (n = 11) или в бластна криза на ХМЛ или с остри Ph+ левкемии (n = 15) са включени във фаза I проучване с ескалация на дозата. Това е група пациенти, които са претърпели интензивна предхождаща терапия, като 46 % от тях са били подложени преди това на костно-мозъчна трансплантация (КМТ), а 73 % са били на полихимиотерапия. Пациентите са лекувани с дози на иматиниб от 260 mg/m<sup>2</sup>/ден (n = 5), 340 mg/m<sup>2</sup>/ден (n = 9), 440 mg/m<sup>2</sup>/ден (n = 7) и 570 mg/m<sup>2</sup>/ден (n = 5). От 9 пациента с хронична фаза на ХМЛ с налична цитогенетика 4 (44 %) и 3 (33 %) постигат съответно пълен и частичен цитогенетичен отговор с честота на големия цитогенетичен отговор (ГЦО) от 77 %.

Общо 51 педиатрични пациенти с новодиагностицирана и нелекувана ХМЛ в хронична фаза са включени в открито, многоцентрово проучване фаза II с едно терапевтично рамо. Пациентите са лекувани с иматиниб 340 mg/m<sup>2</sup>/ден без прекъсване при липса на доза-лимитирана токсичност. Лечението с иматиниб предизвиква бърз отговор при 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 ГЦО от 81 %. По-голяма част от пациентите, които постигат ПЦО, развиват ПЦО между 3 и 10 месец с медианно време до отговора от 5,6 месеца, основано на изчислението на Kaplan-Meier.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с иматиниб във всички подгрупи на педиатричната популация при положителна за Филадельфийска хромозома (bcr-abl транслокация) 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 животоспасяваща терапия с иматиниб при пациенти, които не са отговорили или които отговарят слабо на химиотерапията, води до постигане на пълен хематологичен отговор при 9 от 11 пациента (81,8 %). Този клиничен отговор се дължи на по-високата редукция на bcr-abl транскриптите при лекуваните с иматиниб пациенти в сравнение с тези, лекувани с химиотерапия, след 2 седмици лечение (p = 0,02). Всички пациенти получават иматиниб и консолидационна химиотерапия (вж. Таблица 3) след индукцията като нивата на bcr-abl транскриптите са идентични в двете рамена след 8 седмици. Както се очаква въз основа на дизайна на проучването, не се наблюдава разлика в продължителността на ремисията, преживяемостта без заболяване и общата преживяемост, въпреки че пациентите с пълен молекулярен отговор и оставащи в минималната резидуална болест имат по-добър изход по отношение както на продължителността на ремисията (p = 0,01), така и на преживяемостта без заболяване (p = 0,02).

Резултатите, наблюдавани в група от 211 новодиагностицирани пациенти с Ph+ ОЛЛ в четири неконтролирани клинични проучвания (AAU02, ADE04, AJP01 и AUS01), отговарят на описаните по-горе резултати. Иматиниб в комбинация с химиотерапевтична индукция (вж. Таблица 3) води до честота на пълен хематологичен отговор от 93 % (147 от 158 оценявани пациенти) и честота на голям цитогенетичен отговор от 90 % (19 от 21 оценявани пациенти). Честотата на пълен молекулярен отговор е 48 % (49 от 102 оценявани пациенти). Преживяемостта без заболяване (ПБЗ) и общата преживяемост (ОП) трайно

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

**Таблица 3 Химиотерапевтична схема, използвана в комбинация с иматиниб**

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

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

**Таблица 4 Химиотерапевтична схема, използвана в комбинация с иматиниб в проучване I2301**

Консолидационен блок 1 (3 седмици)	VP-16 (100 mg/m <sup>2</sup> /ден, i.v.): дни 1-5 Ифосфамид (1,8 g/m <sup>2</sup> /ден, i.v.): дни 1-5 MESNA (360 mg/m <sup>2</sup> /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 АБН > 1500 след надир IT метотрексат (в зависимост от възрастта): САМО ден 1 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): ден 8, 15
Консолидационен блок 2 (3 седмици)	Метотрексат (5 g/m <sup>2</sup> в продължение на 24 часа, i.v.): ден 1 Левковорин (75 mg/m <sup>2</sup> на 36-ти час, i.v.; 15 mg/m <sup>2</sup> i.v. или p.o. на 6 ч x 6 дози)iii: Дни 2 и 3 Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): ден 1 ARA-C (3 g/m <sup>2</sup> /доза на 12 ч x 4, i.v.): дни 2 и 3 G-CSF (5 µg/kg, s.c.): дни 4-13 или докато АБН > 1 500 след надир
Реиндукционен блок 1	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, i.v.): дни 1, 8, и 15

(3 седмици)	<p>DAUN (45 mg/m<sup>2</sup>/ден болус, i.v.): дни 1 и 2  CPM (250 mg/m<sup>2</sup>/доза на 12 ч x 4 дози, i.v.): дни 3 и 4  PEG-ASP (2500 IUnits/m<sup>2</sup>, i.m.): ден 4  G-CSF (5 µg/kg, s.c.): дни 5-14 или докато АБН &gt; 1 500 след надир  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15  DEX (6 mg/m<sup>2</sup>/ден, p.o.): дни 1-7 и 15-21</p>
Интензифициращ блок 1 (9 седмици)	<p>Метотрексат (5 g/m<sup>2</sup> в продължение на 24 часа, i.v.): дни 1 и 15  Левковорин (75 mg/m<sup>2</sup> на 36-ти час, i.v.; 15 mg/m<sup>2</sup> i.v. или p.o. на 6 ч x 6 дози)iii: Дни 2, 3, 16, и 17  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 22  VP-16 (100 mg/m<sup>2</sup>/ден, i.v.): дни 22-26  CPM (300 mg/m<sup>2</sup>/ден, i.v.): дни 22-26  MESNA (150 mg/m<sup>2</sup>/ден, i.v.): дни 22-26  G-CSF (5 µg/kg, s.c.): дни 27-36 или докато АБН &gt; 1 500 след надир  ARA-C (3 g/m<sup>2</sup>, на 12 ч, i.v.): дни 43, 44  L-ASP (6 000 IUnits/m<sup>2</sup>, i.m.): ден 44</p>
Реиндукционен блок 2 (3 седмици)	<p>VCR (1,5 mg/m<sup>2</sup>/ден, i.v.): дни 1, 8 и 15  DAUN (45 mg/m<sup>2</sup>/ден болус, i.v.): дни 1 и 2  CPM (250 mg/m<sup>2</sup>/доза на 12 ч x 4 дози, i.v.): Дни 3 и 4  PEG-ASP (2 500 IUnits/m<sup>2</sup>, i.m.): ден 4  G-CSF (5 µg/kg, s.c.): дни 5-14 или докато АБН &gt; 1 500 след надир  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 15  DEX (6 mg/m<sup>2</sup>/ден, p.o.): дни 1-7 и 15-21</p>
Интензифициращ блок 2 (9 седмици)	<p>Метотрексат (5 g/m<sup>2</sup> в продължение на 24 часа, i.v.): дни 1 и 15  Левковорин (75 mg/m<sup>2</sup> на 36-ти час, i.v.; 15 mg/m<sup>2</sup> i.v. или p.o. на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2, 3, 16, и 17  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1 и 22  VP-16 (100 mg/m<sup>2</sup>/ден, i.v.): дни 22-26  CPM (300 mg/m<sup>2</sup>/ден, i.v.): дни 22-26  MESNA (150 mg/m<sup>2</sup>/ден, i.v.): дни 22-26  G-CSF (5 µg/kg, s.c.): дни 27-36 или докато АБН &gt; 1 500 след надир  ARA-C (3 g/m<sup>2</sup>, на 12 ч, i.v.): дни 43, 44  L-ASP (6 000 IUnits/m<sup>2</sup>, i.m.): ден 44</p>
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 1-4	<p>MTX (5 g/m<sup>2</sup> в продължение на 24 часа, i.v.): ден 1  Левковорин (75 mg/m<sup>2</sup> на 36-ти час, i.v.; 15 mg/m<sup>2</sup> i.v.или p.o. на 6 ч x 6 дози)iii: дни 2 и 3  Тройна IT терапия (в зависимост от възрастта): дни 1, 29  VCR (1,5 mg/m<sup>2</sup>, i.v.): дни 1, 29  DEX (6 mg/m<sup>2</sup>/ден p.o.): дни 1-5; 29-33  6-MP (75 mg/m<sup>2</sup>/ден, p.o.): дни 8-28  Метотрексат (20 mg/m<sup>2</sup>/седмица, p.o.): дни 8, 15, 22  VP-16 (100 mg/m<sup>2</sup>, i.v.): дни 29-33  CPM (300 mg/m<sup>2</sup>, i.v.): дни 29-33  MESNA i.v.дни 29-33  G-CSF (5 µg/kg, s.c.): дни 34-43</p>
Поддържане (8-седмични цикли) Цикъл 5	<p>Краниално облъчване (Само блок 5)  12 Gy на 8 фракции при всички пациенти, които са CNS1 и CNS2 при поставяне на диагнозата  18 Gy на 10 фракции при пациенти, които са CNS3 при поставяне на диагнозата  VCR (1,5 mg/m<sup>2</sup>/ден, i.v.): дни 1, 29  DEX (6 mg/m<sup>2</sup>/ден, p.o.): дни 1-5; 29-33  6-MP (75 mg/m<sup>2</sup>/ден, p.o.): дни 11-56 (Спиране на 6-MP , започнат на</p>

	ден 1 от Цикъл 5 по време на 6-10 дни краниално облъчване. Започване на 6-МР на 1-ия ден след приключване на краниалното облъчване.) Метотрексат (20 mg/m <sup>2</sup> /седмица, р.о.): дни 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50
Поддържане (8-седмични цикли) Цикли 6-12	VCR (1,5 mg/m <sup>2</sup> /ден, i.v.): дни 1, 29 DEX (6 mg/m <sup>2</sup> /ден, р.о.): дни 1-5; 29-33 6-МР (75 mg/m <sup>2</sup> /ден, р.о.): дни 1-56 Метотрексат (20 mg/m <sup>2</sup> /седмица, р.о.): дни 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43, 50

G-CSF = гранулоцит-колониостимулиращ фактор, VP-16 = етопозид, МТХ = метотрексат, i.v. = интравенозно, s.c. = подкожно, IT = интратекално, р.о. = перорално, i.m. = интрамускулно, ARA-C = цитарабин, СРМ = циклофосфамид, VCR = винкристин, DEX = дексаметазон, DAUN = даунорубин, 6-МР = 6-меркаптопурин, E.Coli L-ASP = L-аспаргиназа, PEG-ASP = PEG аспаргиназа, MESNA= 2-меркаптоетан сулфонат натрий, iii= или докато нивото на МТХ е <0,1 µM, на 6 ч = на всеки 6 часа, Gy= Грей

Проучване АIT07 е многоцентрово, отворено рандомизирано, фаза II/III проучване, което включва 128 пациенти (1 до < 18 години), лекувани с иматиниб в комбинация с химиотерапия. Получените от проучването данни за безопасността съответстват на профила на безопасност на иматиниб при пациенти с Ph+ ОЛЛ.

*Рецидив/рефрактерна Ph+ ОЛЛ:* Употребата на иматиниб като самостоятелно средство при пациенти с рецидив/рефрактерна Ph+ ОЛЛ води при 53 от 411 оценявани за отговор пациенти до честота на хематологичен отговор от 30 % (9 % пълен) и честота на голям цитогенетичен отговор от 23 %. (Трябва да се отбележи, че от 411 пациенти 353 са лекувани в програма за разширен достъп без събрани данни за първичен отговор). Медианата на времето до прогресия в общата популация от 411 пациенти с рецидив/рефрактерна Ph+ ОЛЛ варира от 2,6 до 3,1 месеца и медианата на обща преживяемост при 401 оценявани пациента варира от 4,9 до 9 месеца. Данните са подобни при провеждане на повторен анализ за включване само на пациентите на възраст над 55 години.

#### Клинични проучвания при МДС/МПЗ

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

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



изчислява при пациенти с поне една валидна оценка, степента на повлияване по отношение на ПХО, ПЦО и МО е съответно 20/22 (90,9%), 9/9 (100%) и 11/17 (64,7%).

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

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

#### Клинични проучвания при ХЕС/ХЕЛ

Проведено е едно открито, многоцентрово, фаза II клинично изпитване (проучване B2225), проучващо иматиниб при различни популации пациенти, страдащи от животозастрашаващи заболявания, свързани с Abl, Kit или PDGFR протеин тирозин кинази. При това проучване 14 пациента с ХЕС/ХЕЛ са били лекувани с от 100 mg до 1 000 mg иматиниб дневно. Други 162 пациента с ХЕС/ХЕЛ, докладвани в 35 публикувани клинични случая и серии от случаи, са приемали иматиниб в дози от 75 mg до 800 mg дневно. Цитогенетичните аномалии са оценени при 117 от общата популация от 176 пациента. При 61 от тези 117 пациента е идентифицирана FIP1L1-PDGFR $\alpha$  фузионна киназа. Освен това, четири HES пациента са диагностицирани като FIP1L1-PDGFR $\alpha$ -позитивни в 3 други публикувани доклада. Всички 65 пациенти, позитивни за FIP1L1-PDGFR $\alpha$  фузионна киназа, са постигнали ПХО, поддържан в продължение на месеци (диапазон от 1+ до 44+ месеца към датата на докладване). Както се докладва в скорошна публикация, 21 от тези 65 пациента също са постигнали пълна молекулярна ремисия при медианно проследяване от 28 месеца (диапазон 13 - 67 месеца). Възрастта на тези пациенти варира от 25 до 72 години. В допълнение, подобрене в симптоматиката и във функционалните нарушения на други органи са били докладвани от изследователите на тези клинични случаи. Подобрения се докладват по отношение на сърдечно-съдова, нервна система, кожа/подкожна тъкан, дихателна/торакална/медиастинална, мускулно-скелетна /съединителна тъкан/съдова и стомашно-чревна органи системи.

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

#### Клинични проучвания приДФСП

Проведено е едно фаза II, открито, многоцентрово клинично проучване (проучване B2225), включващо 12 пациента с ДФСР, лекувани с иматиниб 800 mg дневно. Възрастта на пациентите с ДФСР варира от 23 до 75 години; ДФСР е бил метастатичен, локално рецидивиращ след първоначална резекция и по време на включване в проучването се счита, че не подлежи на по-нататъшна резекция. Първичното доказателство за ефикасност се основава на степента на обективен отговор. От 12 включени пациенти 9 отговарят, един пълно и 8 частично. При трима от частично отговорилите впоследствие ДФСР са отстранени оперативно. Медианата на продължителност на лечението в проучването B2225 е 6,2 месеца, с максимална продължителност от 24,3 месеца. В 5 публикувани отделни случаи са съобщени още 6 пациента с ДФСР, лекувани с иматиниб, като тяхната възраст варира от 18 месеца до 49 години. Възрастните пациенти, съобщени в публикуваната литература, са лекувани с 400 mg (4 случая) или 800 mg (1 случай) иматиниб дневно. Педиатричният пациент е получавал 400 mg/m<sup>2</sup>/дневно, впоследствие увеличено на 520 mg/m<sup>2</sup>/дневно. Пет (5) пациенти са се повлияли, 3 пълно и 2 частично. Медианата на продължителност на лечението в публикуваната литература варира между 4 седмици и повече от 20 месеца. Транслокацията t(17:22)(q22;q13) или нейния генен продукт се наблюдава при почти всички отговорили на лечението с иматиниб.

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

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Фармакокинетика на иматиниб

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

### Абсорбция

Средната абсолютна бионаличност за иматиниб е 98 %. След перорално приложение има голяма вариабилност между пациентите в AUC на плазмения иматиниб. При приемането му с храна с високо съдържание на мазнини степента на абсорбция на иматиниб намалява минимално (11 % понижение на C<sub>max</sub> и удължаване на T<sub>max</sub> с 1,5 h) с леко понижение на AUC (7,4 %) в сравнение с прием на гладно. Не е изследван ефектът на предхождаща стомашно-чревна операция върху абсорбцията на иматиниб.

### Разпределение

По данни от *in vitro* експерименти при клинично значими концентрации на иматиниб той се свързва с плазмените белтъци в около 95 %, предимно с албумина и с алфа-киселия гликопротеин и в малка степен с липопротеините.

### Биотрансформация

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

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

*In vitro* резултатите показват, че CYP3A4 е основният човешки P450 изоензим, катализиращ биотрансформацията на иматиниб. От набора възможни лекарства за съвместно приложение (ацетаминофен, ацикловир, алопуринол, амфотерицин, цитарабин, еритромицин, флуконазол, хидроксиурей, норфлоксацин, пеницилин В) единствено еритромицин (IC<sub>50</sub> 50 µM) и флуконазол (IC<sub>50</sub> 118 µM) показват инхибиращо действие върху метаболизма на иматиниб, което би могло да има клинично значение (вж. точка 4.5).

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

#### Елиминиране

Въз основа на данните за отделяне на съединението(ята) след перорален прием на доза белязан <sup>14</sup>C иматиниб приблизително 81 % от дозата в рамките на 7 дни се отделя във фецеса (68 % от дозата) и урината (13 % от дозата). Неметаболизираният иматиниб съставлява около 25 % от дозата (5 % в урината, 20 % във фецеса), останалата част се метаболизира.

#### Плазмена фармакокинетика

След перорално приложение при здрави доброволци t<sub>1/2</sub> е приблизително 18 h и това предполага, че приемането му веднъж дневно е правилно. Повишаването на средната AUC с увеличаване на дозата е линейно и пропорционално в интервала 25 - 1 000 mg след перорално приложение. Няма никаква промяна в кинетиката на иматиниб при многократно приложение, като кумулирането му е 1,5 - 2,5 пъти в стационарно състояние при прием веднъж дневно.

#### Популационна фармакокинетика

Данните от популационния фармакокинетичен анализ при пациенти с ХМЛ показват, че възрастта оказва малък ефект върху обема на разпределение (12 % повишение при пациенти > 65 години). Тази промяна не се приема за статистически значима. Ефектът на телесното тегло върху клирънса на иматиниб е такъв, че при пациент с тегло 50 kg се очаква средният клирънс да бъде 8,5 l/h, докато при пациент, с тегло 100 kg, се очаква да се повиши до 11,8 l/h. Счита се, че тези промени не са достатъчно основание за коригиране на дозата в зависимост от телесното тегло. Няма ефект на пола върху кинетиката на иматиниб.

#### Фармакокинетика при педиатрични пациенти

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

Въз основа на сборен популационен фармакокинетичен анализ при педиатрични пациенти с хематологични заболявания (ХМЛ, Ph+ОЛЛ или други хематологични заболявания, лекувани с иматиниб) клирънсът на иматиниб се увеличава с увеличаване на телесната повърхност. След коригиране за ефекта на телесната повърхност останалите демографски показатели като възраст, телесно тегло и индекс на телесна маса нямат клинично значим ефект върху експозицията на иматиниб. Анализът потвърждава, че експозицията на иматиниб при педиатрични пациенти, получаващи 260 mg/m<sup>2</sup> веднъж дневно (без да се превишават 400 mg веднъж дневно) или 340 mg/m<sup>2</sup> веднъж дневно (без да се превишават 600 mg веднъж дневно),

е подобна на тази при възрастни пациенти, които получават иматиниб 400 mg или 600 mg веднъж дневно.

#### Нарушена органна функция

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

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

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

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

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

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

При маймуни, третирани в продължение на 2 седмици, се наблюдава бъбречна токсичност, изразяваща се с фокална минерализация и дилатация на бъбречните каналчета и тубулна нефроза. При няколко от тези животни се наблюдава повишаване на серумните урея и креатинин. При 13-седмично проучване на плъхове се наблюдава хиперплазия на преходния епител в бъбречната папила и в пикочния мехур при доза от > 6 mg/kg без промени в серумните или уринните параметри. При хронично прилагане на иматиниб се наблюдава повишена честота на опортонистични инфекции.

При 39-седмично проучване при маймуни е установено ниво без наблюдаван ефект (NOAEL) при най-ниската доза от 15 mg/kg, което е приблизително една трета от максималната доза при хора от 800 mg според повърхността на тялото. Лечението води до влошаване на нормално потиснатите маларийни инфекции при тези животни.

Иматиниб не показва генотоксичност при изследване *in vitro* в бактериална клетъчна култура (тест на Ames), *in vitro* тест в клетки от бозайници (лимфом при мишки) и *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове. Положителни генотоксични ефекти на иматиниб са получени при *in vitro* тест в клетки от бозайници (яйчник от китайски хамстер) за кластогенност (хромозомни аберации) с метаболитно активиране при концентрация от 125 µg/ml. 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 за изследване 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 на процента на подвижните сперматозоидите при доза от 60 mg/kg, която е приблизително равна на максималната клинична доза от 800 mg/kg, основаваща се на телесната повърхност. Това не се наблюдава при доза  $\leq 20$  mg/kg. Редукция на сперматогенезата в лека до умерена степен се наблюдава и при кучета при перорална доза от  $\geq 30$  mg/kg. При женски плъхове, които са третирани 14 дни преди чифтосването до 6-ия гестационен ден, не се наблюдава ефект върху копулативната способност или върху броя на бременните женски. При доза от 60 mg/kg женските плъхове имат значителна постимплационна фетална загуба и намаление на броя на живите плодове. Това не се наблюдава при дози  $\leq 20$  mg/kg.

В проучване влиянието на пероралния прием върху пре- и постнаталното развитие при плъхове се описва червена вагинална секреция в групата с доза от 45 mg/kg/ден на 14-ия или на 15-ия гестационен ден. При същата доза, броят на мъртвородените плъхчета, както и на починалите между ден 0 и 4 след раждането, е повишен. При поколение F<sub>1</sub> при същото дозово ниво средното телесно тегло е понижено от раждането до убиването на животните и броят на котилата, достигащи критерий за отделяне на препуциума, е леко понижен. Фертилитетът на поколение F<sub>1</sub> не е засегнат, но се отбелязва повишен брой на резорбции и намален брой на жизнеспособните плодове при 45 mg/kg/ден. Нивото без наблюдаван ефект (NOAEL) за майките и за поколение F<sub>1</sub> е 15 mg/kg/ден (една четвърт от максималната доза за хора от 800 mg).

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

В токсикологичното проучване на развитието при ювенилни плъхове не са идентифицирани нови таргетни органи (ден 10 до 70 след раждането) по отношение на известните таргетни органи при възрастни плъхове. В токсикологичното проучване при ювенилни плъхове ефектите върху растежа, забавянето на вагиналното отваряне и отделянето на препуциума се наблюдават при приблизително 0,3 до 2 пъти средната педиатрична експозиция при най-високата препоръчителна доза от 340 mg/m<sup>2</sup>. Освен това при ювенилните животни се наблюдава mortalitet (около фазата на отбиване) в приблизително 2 пъти средната педиатрична експозиция при най-високата препоръчителна доза от 340 mg/m<sup>2</sup>.

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

Папилом/карцином на препуциумната/клиторната жлеза се наблюдава при дози от 30 mg/kg/ден нагоре, 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 педиатрични пациенти (въз основа на AUC) при 340 mg/m<sup>2</sup>/ден. Нивото без наблюдаван ефект (NOAEL) е 15 mg/kg/ден. Бъбречен аденом/карцином, папилом на пикочния мехур и уретрата, аденокарциноми на тънките черва, аденоми на параситовидните 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 педиатрични пациенти (въз основа на AUC) при 340 mg/m<sup>2</sup>/ден. Нивото без наблюдаван ефект (NOAEL) е 30 mg/kg/ден.

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

Ненеопластични лезии, неустановени при по-ранните предклинични проучвания, засягат сърдечно-съдовата система, панкреаса, ендокринните 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**

#### Иматиниб medac 100 mg твърди капсули

##### Капсулно съдържимо

Кросповидон (тип А)

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

##### Състав на капсулата

Желатин

Жълт железен оксид (E172)

Титанов диоксид (E171)

Червен железен оксид (E172)

#### Иматиниб medac 400 mg твърди капсули

##### Капсулно съдържимо

Кросповидон (тип А)

Лактоза монохидрат

Магнезиев стеарат

##### Състав на капсулата

Желатин

Жълт железен оксид (E172)

Титанов диоксид (E171)

Червен железен оксид (E172)

Черен железен оксид (E172)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да не се съхранява над 30 °С.

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

Иматиниб medac 100 mg твърди капсули  
Блистери от PA-алуминий/PVC/алуминий.  
Опаковки, съдържащи 60 твърди капсули.

Иматиниб medac 400 mg твърди капсули  
Блистери от PA-алуминий/PVC/алуминий.  
Опаковки, съдържащи 30 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

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

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

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

Иматиниб medac 100 mg твърди капсули  
EU/1/13/876/001

Иматиниб medac 400 mg твърди капсули  
EU/1/13/876/002

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

Дата на първо разрешаване: 25 септември 2013 г.

### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

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

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

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



## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителите, отговорени за освобождаване на партидите

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theater str. 6  
22880 Wedel  
Германия

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

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

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

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

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ 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**

## **А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

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

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Иматиниб medac 100 mg твърди капсули  
иматиниб

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

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg иматиниб (под формата на мезилат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза монохидрат.  
За допълнителна информация вижте листовката.

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

60 твърди капсули

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

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**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**

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

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да не се съхранява над 30 °С.

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

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

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

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Германия

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

EU/1/13/876/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Иматиниб medac 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 medac 100 mg твърди капсули  
иматиниб

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

medac GmbH

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

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

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

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Иматиниб medac 400 mg твърди капсули  
иматиниб

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

Всяка твърда капсула съдържа 400 mg иматиниб (под формата на мезилат).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа лактоза монохидрат.  
За допълнителна информация вижте листовката.

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

30 твърди капсули

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

Преди употреба прочетете листовката.  
Перорално приложение

**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**

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

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**



Да не се съхранява над 30 °С.

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

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания

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

medac GmbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Германия

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

EU/1/13/876/002

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Иматиниб medac 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 medac 400 mg твърди капсули  
Иматиниб

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

medac GmbH

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

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

**Иматиниб medac 100 mg твърди капсули**

**Иматиниб medac 400 mg твърди капсули**

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

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

Иматиниб medac е лекарство, което съдържа активно вещество, наречено иматиниб. Това лекарство действа като потиска растежа на абнормните клетки при изброените по-долу заболявания. Те включват някои видове рак.

#### Иматиниб medac се използва за лечение на възрастни, деца и юноши при:

- **Хронична миелоидна левкемия (ХМЛ) в бластна криза.** Левкемията представлява рак на белите кръвни клетки. Обикновено тези бели клетки помагат на организма в борбата му с инфекциите. Хроничната миелоидна левкемия е вид левкемия, при която някои променени бели кръвни клетки (наречени миелоидни клетки) започват да се размножават неконтролируемо. Иматиниб medac потиска растежа на тези клетки. Бластна криза е най-напредналият стадий на това заболяване.
- **Положителна за Филадельфийска хромозома остра лимфобластна левкемия (Ph-положителна ОЛЛ).** Левкемията представлява рак на белите кръвни клетки. Обикновено тези бели клетки помагат на организма в борбата му с инфекциите. Острата лимфобластна левкемия е вид левкемия, при която някои променени бели кръвни клетки (наречени лимфобласти) започват да се размножават неконтролируемо. Иматиниб medac потиска растежа на тези клетки.

#### Иматиниб medac се използва също за лечение на деца и юноши при:

- Новодиагностицирана ХМЛ, при която трансплантацията на костен мозък не се разглежда като първа линия на лечение;

- ХМЛ в хроничната фаза след неуспех на лечение с интерферон-алфа или във фазата на акцелерация. Фазата на акцелерация е междинна фаза между хроничната фаза и настъпването на бластна криза; тя се смята за първата проява на резистентност към лечението.

**Иматиниб medac се използва също за лечение на възрастни при:**

- **Миелодиспластичен синдром/миелопролиферативни заболявания (МДС/МПЗ).** Това са група заболявания на кръвта, при които някои кръвни клетки започват да се размножават неконтролируемо. Иматиниб medac потиска растежа на тези клетки при някои подтипове на тези заболявания.
- **Хиперезинофилен 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 medac потиска растежа на тези клетки при някои подтипове на тези заболявания.
- **Дерматофибросарком протуберанс (ДФСП).** ДФСР е рак на тъканите под кожата, при който някои клетки започват неконтролируем растеж. Иматиниб medac потиска 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 medac или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар.

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

Иматиниб medac 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 medac:**

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

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

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 medac:

- 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 medac може да причини преминаването на инфекцията с хепатит В отново в активна форма, което може да бъде фатално в някои случаи. Пациентите ще бъдат внимателно прегледани от лекар за признаци на тази инфекция, преди да започне лечението.

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

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

Докато приемате Иматиниб medac, 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 medac е също така лекарство за лечение на деца и юноши с ХМЛ. Няма опит при деца с ХМЛ на възраст под 2 години. Съществува ограничен опит при деца и юноши с Rh-положителна ОЛЛ.

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

### **Други лекарства и Иматиниб medac**

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, 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 medac при едновременен прием. Те могат да засилят или намалят ефекта на Иматиниб medac като увеличат нежеланите реакции или като направят Иматиниб medac по-малко ефективен. Иматиниб medac може да има същия ефект спрямо някои други лекарства.

Информирайте Вашия лекар, ако употребявате 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 medac 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 medac по време на бременност.
- Жени, които е възможно да забременеят, се съветват да използват ефективни методи за предпазване от бременност по време на лечението.
- Не кърмете по време на лечението с Иматиниб medac, тъй като има ограничена информация за отделянето на иматиниб в кърмата.
- Пациентите, които се притесняват относно фертилитета си, по време на приема на Иматиниб medac, се съветват да се консултират с техния лекуващ лекар.

### **Шофиране и работа с машини**

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

### **Иматиниб medac съдържа лактоза монохидрат**

Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, посъветвайте се с него, преди да вземете това лекарство.

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

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

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

Не спирайте приема на Иматиниб medac, 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 medac да приемате**

### **Употреба при възрастни**

Вашият лекар ще Ви каже точно колко капсули Иматиниб medac да вземате.

Обичайната начална доза за лечение на ХМЛ в бластна криза е 600 mg, които се приемат като 6 капсули от 100 mg (или 1 капсула от 400 mg плюс 2 капсули от 100 mg) **веднъж** дневно.

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, трябва да приемате 1 капсула от 400 mg сутрин и 1 капсула от 400 mg вечер.

- **Ако се лекувате за Rh-положителна ОЛЛ:**  
Началната доза е 600 mg, които се приемат като 6 капсули от 100 mg (или 1 капсула от 400 mg плюс 2 капсули от 100 mg) **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за МДС/МПЗ:**  
Началната доза е 400 mg, които се приемат като 1 капсула от 400 mg **веднъж** дневно.
- **Ако се лекувате за ХЕС/ХЕЛ:**  
Началната доза е 100 mg, които се приемат като 1 капсула от 100 mg **веднъж** дневно. Вашият лекар може да реши да увеличи дозата на 400 mg, които се приемат като 1 капсула 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 1 капсула от 400 mg сутрин и 1 капсула от 400 mg вечер.

### **Употреба при деца и юноши**

Лекарят ще Ви каже колко капсули Иматиниб medac трябва да давате на Вашето дете. Количеството на Иматиниб medac 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+ 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 Иматиниб medac**

- **Приемайте Иматиниб medac по време на хранене.** Това ще Ви помогне да се предпазите от стомашни проблеми, докато приемате Иматиниб medac.
- **Поглъщайте капсулите цели с голяма чаша вода.** Не отваряйте или размачквайте капсулите, освен ако нямате затруднения с поглъщането им (напр. при деца).
- Ако не можете да погълнете капсулите, може да ги отворите и да изсипете съдържанието им в чаша с негазирана минерална вода или ябълков сок.
- Ако сте жена, която е бременна или може да забременее, и се опитвате да отворите капсулите за Вашето дете или друг пациент, който не може да гълта, трябва да го направите с повишено внимание, за да избегнете контакт с кожата и очите или вдишване



на съдържимото на капсулите. Трябва незабавно да измиете ръцете си след отваряне на капсулите.

#### **Колко продължително да се приема Иматиниб medac**

Приемайте Иматиниб medac всеки ден, толкова дълго, колкото Ви е казал Вашият лекар.

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Иматиниб medac**

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

#### **Ако сте пропуснали да приемете Иматиниб medac**

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

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

#### **4. Възможни нежелани реакции**

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

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

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

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

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души) **или редки** (могат 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 прималяване, замаяност или припадъци (признаци на ниско кръвно налягане);
- Гадене (повдигане), загуба на апетит, тъмно оцветяване на урината, пожълтяване на кожата или очите (признаци на чернодробни проблеми);
- Обрив, зачервена кожа с мехури по устните, очите, кожата или устата, лющене на кожата, висока температура, надигнати червени или морави кожни петна, сърбеж, усещане за парене, гноен обрив (признаци на кожни проблеми);
- Силна болка в корема, кръв в повърнатите от Вас материи, в изпражненията или урината, черни изпражнения (признаци на стомашно-чревни нарушения);
- Силно намалено отделяне на урина, усещане за жажда (признаци на бъбречни проблеми);
- Гадене (повдигане) с диария и повръщане, болка в корема или висока температура (признаци на чревни проблеми);

- Силно главоболие, слабост или парализа на крайниците или лицето, затруднен говор, внезапна загуба на съзнание (признаци на проблеми от страна на нервната система, като кървене или вътречерепен/мозъчен оток);
- Бледа кожа, усещане за умора и затруднено дишане, потъмняване на урината (признаци на понижен брой на червените кръвни клетки);
- Болка в очите или влошаване на зрението, кръвоизливи в очите;
- Болка в бедрата или затруднения при ходене;
- Изтръпнали или студени пръсти на краката и ръцете (признаци на синдрома на Рейно);
- Внезапно отичане и зачервяване на кожата (признаци на кожна инфекция, наречена целулит);
- Намален слух;
- Мускулна слабост и спазми с нарушен сърдечен ритъм (признаци за промяна на количеството на калий в кръвта);
- Образуване на синини;
- Болка в стомаха с гадене (повдигане);
- Мускулни спазми с температура, червено-кафяво оцветяване на урината, мускулна болка или слабост (признаци на мускулни проблеми);
- Болка в областта на таза, понякога придружена от гадене и повръщане, необяснимо кървене от влагалището, замайване или припадъци поради спадане на кръвното налягане (признаци на проблеми с яйчниците или матката);
- Гадене, недостиг на въздух, неправилен сърдечен ритъм, помътняване на урината, умора и/или дискомфорт в ставите, свързани с отклонения в лабораторните показатели (напр. високи нива на калий, пикочна киселина и калций и ниски нива на фосфор в кръвта).

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

- 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.

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

**Други нежелани реакции могат да включват:**

**Много често** (могат да засегнат повече от 1 на 10 души):

- Главоболие или усещане за умора;
- Гадене, повръщане, диария или лошо храносмилане;
- Обрив;
- Мускулни спазми или болки в ставите, мускулите или костите по време на лечението с Imatinib medac или след като сте спрели приема на Imatinib medac;
- Отичане на глезените или подпухване на клепачите;
- Покачване на тегло.

Ако някоя от тези реакции Ви засегне тежко, **информирайте Вашия лекар.**

**Често** (могат 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;

- Необичаен косопад или изтъняване на косата;
- Изтръпване на дланите или стъпалата;
- Ранички в устата;
- Болка и подуване на ставите;
- Сухота в устата, суха кожа или сухота в очите;
- Понижена или повишена чувствителност на кожата;
- Горещи вълни, втрисане или нощни изпотявания.

Ако някоя от тези реакции Ви засегне тежко, **информирайте Вашия лекар.**

**С неизвестна честота** (честотата не може да бъде определена от наличните данни):

- Зачервяване и/или отичане на дланите на ръцете и глезените, което може да бъде съпроводено от мравучкане или пареща болка.
- Забавяне на растежа при деца и юноши.
- Рецидив (повторно активирание) на инфекция с хепатит В, когато сте имали хепатит В в миналото (инфекция на черния дроб).

Ако някоя от тези реакции Ви засегне тежко, **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 medac**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху блистера след „EXP” и върху картонената опаковка след „Годен до”.

Да не се съхранява над 30 °С.

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 medac**

- Активното вещество е: иматиинб (под формата на мезилат).  
Всяка твърда капсула от 100 mg Иматиинб medac съдържа 100 mg иматиинб (под формата на мезилат).  
Всяка твърда капсула от 400 mg Иматиинб medac съдържа 400 mg иматиинб (под формата на мезилат).
- Другите съставки са: кросповидон (тип А), лактоза монохидрат, магнезиев стеарат.  
Съставът на капсулата от 100 mg включва желатин, жълт железен оксид (E172), титанов диоксид (E171) и червен железен оксид (E172).  
Съставът на капсулата от 400 mg включва желатин, жълт железен оксид (E172), титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172) и черен железен оксид (E172).

### **Как изглежда Иматиинб medac и какво съдържа опаковката**

Иматиинб medac твърди капсули от 100 mg са желатинови капсули размер “3” с оранжеви на цвят тяло и капаче.

Иматиниб medac капсули от 400 mg са желатинови капсули с размер “00” с карамелени на цвят тяло и капаче.

Иматиниб medac 100 mg капсули се предоставят в опаковки, съдържащи 60 капсули в блистери.

Иматиниб medac 400 mg капсули се предоставят в опаковки, съдържащи 30 капсули в блистери.

#### **Притежател на разрешението за употреба**

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

#### **Производител**

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

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

#### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

#### **Други източници на информация**

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